



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología

---

**Evolución de la epidemia de la infección por el VIH  
pediátrico en España, a partir de los datos de la Cohorte  
de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe)**

---

**TESIS DOCTORAL**

Santiago Jiménez de Ory

Directoras:

Dra. María Luisa Navarro Gómez

Dra. María Ángeles Muñoz-Fernández

Madrid, 2019

A mis padres.

A mis hermanos.

A mi familia

## **AGRADECIMIENTOS**

Es noche cerrada, y quedan pocas horas para llegar. Es el momento de echar la vista atrás y de recordar a todos los compañeros que han estado a mi lado en este difícil viaje.

A M<sup>a</sup> Ángeles, por darme la oportunidad de subir al tren, hace ya tantos años, y por guiarme y apoyarme a lo largo del trayecto. Sin tu ayuda, seguramente habría abandonado hace mucho tiempo.

A Marisa, por enseñarme los conocimientos que me faltaban del VIH pediátrico, fundamentales para el éxito de mi viaje, y por tu empuje y entusiasmo para afrontar los momentos más duros.

A los compañeros del Laboratorio de Inmunobiología Molecular y del Biobanco que me han acompañado todo este tiempo, tanto a los que eligieron partir hacia trayectos alejados (Nick, Chonco, Alberto, Carmen, Javi, Quique, Alicia, Almudena, Raquel, Rafa, Dani, Pepa, Mabela, Ricardo, María, Nati, Pilar, Esther, Raquel, Teresa, Didiana, Silvia, Claudia, Carlos, Rafa, Judith, Isa, Cristina, Almudena, Paula, Susana, Regina, Verónica... estéis donde estéis, espero que vuestro camino os haya llevado al destino que merecéis), como a los que se establecieron en destinos más cercanos (Marjorie, Rafa, Laura, Maribel, Miguel, Luis, Marta, Irene... siempre será un placer para mí acercarme a saludaros), y los que siguen compartiendo mi ruta, a pesar de mis rimas y chistes malos (JR, Laura, Elena “Madrid”, Elena “Castellón”, Nacho “Grande”, Nacho “Pequeño”, Irene, Coral, Elba, Marian, Jorge, Vanesa, Marisi, José, Lola, Chusa, Alba, Lucía... si algún día queréis tomar un café radiactivo de máquina, ya sabéis donde encontrarme). A todos, muchas gracias por estar allí cuando más lo necesitaba.

A José María, por iluminar con su faro estadístico el análisis de los datos. Muchas gracias por hacer mi camino más fácil.

A los compañeros del grupo de quiniela que, semana tras semana, continúan desafiando a la suerte y se consuelan tomando una caña en la Santina (algún día lograremos nuestro objetivo... y si no, siempre nos quedarán las cañas, que lo que importa es pasar un rato relajado después de la tensión semanal). A todos los que formaron y forman parte y ya están nombrados y a Jacobo, Verónica, Jaime, Rocío, Esther, Jorge (algún día te apuntarás), Sara, Judith... y Raúl y Laura, mis compañeros ministéricos (no hay puerta al pasado ni al futuro que se os resista).

A los compañeros de Infecciosas de Pediatría del Hospital Gregorio Marañón y a su equipo, que me han acogido como si fuera uno de ellos: Teresa, Jesús, Begoña, Alicia, Rosa, Mar, Felipe, David... y a Charo y al pequeño pero potente núcleo de investigadores que forman Ángel, Eva e Itziar, ¡vosotros podéis con todo!

A los compañeros de Experimental, que trabajan incansables en su labor investigadora e inasequibles al desaliento, siempre con buen humor, y en especial a Marian, ¡mucho ánimo con la tesis, que todo llega!

A los pediatras e investigadores de la Cohorte de Madrid de Niños con VIH que, después de tantos años trabajando juntos, han dejado de ser pediatras y e investigadores para convertirse en mucho más: Maribel (¡cuánto me habría gustado que estuvieras aquí!), José Tomás, Pepa, Luis, Lola, Miguel Ángel, Maribel, José, Jorge, María, Luis, Miluca, Talía, Pablo, Katie, Pablo, Arantxa, Dani, Sara, Marta, Laura, Cristina, Alfredo, Sara, Esther, Patricia, África, Cristina, Carlos, Bea, Patricia, Manuela, Carolina... trabajar con vosotros siempre es un placer (y no importa las horas de sueño que me quite). Y un abrazo especial a Carolina, Nacho, Bea, Itziar y a todos los que recogen y han recogido datos, nunca se valorará suficientemente vuestro esfuerzo, pero vuestra aportación es vital.

A los pediatras participantes en CoRISpe, por su amabilidad antes mis innumerables e interminables preguntas, y por hacer mi trabajo más fácil. Juncal, Miren, Itziar, Elisa, Elena, Jorge, Mónica, Abián, Mercedes, Chere, Raquel, Juan Antonio, Olaf, Lola, David, Esmeralda, Pedro, Francisco, Digna, Rocío, M<sup>a</sup> Carmen, Carlos, Estrella, María, Juan Luis, José, Elisa, Ana, Paco, Paloma, Beatriz, María, Juan, Carlos, Miguel, Begoña, Merche, Enrique, Luis, Matilde, Carmelo, Mercedes, Pilar, María Jesús, José Antonio, Consuelo, Leticia, M<sup>a</sup> Carmen, Sergio, Ana, Amparo, Anabel, Inma, Mati, Eva, César, Elena, Manuel, Enrique, Rafa, Carmen, Marta, Rubén, Santiago, Ana Gloria, Pilar, Víctor, Carlos, Luis, Santiago, Ana Isabel, Cristina, Beatriz, Cary, Elisa, Miguel, Claudia, Ton, Antonio, Valentín, Lluís, Teresa, Maite, Olga, Lourdes, María, Neus, Joaquín, María, Rosa, Pere, Antoinette... muchas gracias a todos, y cualquier cosa que necesitéis ya sabéis, aquí me tenéis para lo que sea.

A los investigadores de la Red de Investigación en SIDA, y a los médicos de adultos que siguen a los pacientes infectados por el VIH por transmisión vertical, por vuestra entusiasta participación en la cohorte y continuar el seguimiento de los pacientes VIH<sup>+</sup>

infectados por transmisión vertical: José Antonio, Pepa, Sofía, Koldo, Josune, Juan Luis, Jehovana, Miguel Ángel, Michelle, Lali, Eugenia, Nacho, Marisa, José Ramón, Juan, Rafa, Fede, Oti, Gabriel, José, Miguel, Rafa, Manuel, Santiago, M<sup>a</sup> Jesús, Pablo, Jesús, Juan, Rafa, Jesús, Sari, Alejandra, Pompeyo, Luis Fernando, Silvia, M<sup>a</sup> José, Jesús, Virginia, Juan, Coral, Antonio, Ángela, Lola, Federico, Clara, José, Miguel, Elisa, Piedad, Gloria, Pepa, Isabel, Celia, Antonio, Guille, Álvaro, José, Marta, Miguel, Sandra, Pepa, Moncho, Félix, Mar, Cati, Araceli, Irene, Joaquín, Carmen, Pablo, Teresa, Jorge, José Luis, Charo, Carlos, Aurora, José Ramón, Joaquín... y, sobre todo, a Pilar, Juan, Teresa, Pedro, Elena, Cristina, Marga y el personal del archivo de historias, muchas gracias por colaborar siempre con una sonrisa.

Gracias también a los antiguos compañeros de Inmunología de la Complutense (MJ, Elena, Bea, Jesús, Elena, Pablo), del Máster de Métodos Cuantitativos en Epidemiología (Rosario, Alberto, Lucía Marisa, Héctor, Edilberto, Luis y Luis) y a los amigos de toda la vida, desde el instituto hasta más allá. Después de tantos años, finalmente lo conseguí. Y gracias también a Fernando, Milagros y David, del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología, por sus consejos y por ayudarme con la tesis y los procedimientos administrativos.

En especial, quiero dedicar este trabajo a mi familia (que siempre será lo más importante), a mis hermanos (que, a pesar de los muchos años compartidos, todavía tenemos ganas de vernos), a Elliot, por alegrarme la vida con su sonrisa, y a mis padres, por haberme inculcado los valores que me han hecho como soy y enseñarme que, con trabajo y esfuerzo, cualquier cosa es posible. De corazón, esta tesis es vuestra y solo vuestra, para siempre.

Y por último, a los niños con VIH, y a sus padres y tutores. Sin vuestra colaboración, nada de esto habría sido posible. Muchas gracias por todo, y por mucho más.

Ya amanece, y el tren está aminorando la marcha. Muchas gracias a todos por acompañarme en este viaje. Muchas gracias por haberme ayudado a llegar a la estación.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Situación de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).....	3
1.2. Características del VIH y curso natural de la infección.....	4
...1.3. Vías de transmisión del VIH.....	5
1.4. La infección por el VIH en niños.....	5
1.4.1. Curso natural de la infección.....	5
1.4.2. Vías de transmisión del VIH.....	5
1.5. Medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH (PMTCT).....	6
1.6. Situación actual de la epidemia del VIH por transmisión vertical.....	6
1.6.1. Situación en regiones de altos recursos económicos.....	7
1.6.2. Situación en España.....	8
1.6.2.1. Estudios del VIH pediátrico realizados en España.....	9
1.6.2.2. Estudios de la transmisión vertical del VIH realizados en España...	10
2. OBJETIVOS.....	11
3. ARTÍCULO 1	
Una nueva plataforma para la investigación por el VIH en niños: datos generales de la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe) .....	15
4. ARTÍCULO 2	
Nuevos diagnósticos de infección por el VIH entre los años 2004 y 2013 en la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe).....	27
5. ARTÍCULO 3	
Cambios sociodemográficos y tendencias en las tasas de nuevos diagnósticos y de la transmisión vertical del VIH en España, desde el año 1997 hasta el año 2015.....	43
6. ARTÍCULO 4	
Características sociodemográficas, inmunoviroológicas, clínicas y antropométricas de niños inmigrantes VIH+ que tuvieron su primera visita médica en España entre los años 2004 y 2013, y evolución clínica durante su seguimiento.....	65

7. CONCLUSIONES.....	85
7.1. Conclusión objetivo 1.....	87
7.2. Conclusión objetivo 2.....	87
7.3. Conclusión objetivo 3.....	87
7.4. Conclusión objetivo 4.....	88
8. BIBLIOGRAFÍA.....	89
9. RESUMEN.....	109
9.1. Resumen objetivo 1.....	111
9.2. Resumen objetivo 2.....	112
9.3. Resumen objetivo 3.....	113
9.4. Resumen objetivo 4.....	114
10. ANEXOS.....	115
10.1 ARTICULO 1.....	117
10.2 ARTICULO 2.....	127
10.3 ARTICULO 3.....	137
10.4 ARTICULO 4.....	155

## LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Estadísticas regionales de VIH y SIDA (2017).....	3
Tabla 2. Características demográficas, inmunológicas y virológicas de los pacientes VIH <sup>+</sup> por transmisión vertical en CoRISpe.....	24
Tabla 3. Características demográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH <sup>+</sup> diagnosticados entre los años 2004 y 2013 en CoRISpe, por vía de transmisión.....	34
Tabla 4. Características demográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH <sup>+</sup> por transmisión vertical diagnosticados entre los años 2004 y 2013 en CoRISpe, por origen.....	36
Tabla 5. Factores de riesgo y características obstétricas de las madres de niños VIH <sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España, por año de diagnóstico del VIH de los niños y el origen de las madres.....	38
Tabla 6. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas de los niños VIH <sup>+</sup> al diagnóstico, según el origen de los niños.....	51
Tabla 7. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas de los niños VIH <sup>+</sup> al diagnóstico, según la región de origen de los niños.....	52
Tabla 8. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH <sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España y de sus madres, por período de calendario.....	54
Tabla 9. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH <sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España y de sus madres, por origen de las madres.....	55
Tabla 10. Tasa de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en niños nacidos en España, por año.....	62
Tabla 11. Proporción de partos de madres VIH <sup>+</sup> respecto al total de partos, por año....	63
Tabla 12. Tasa de transmisión vertical del VIH, por año.....	63
Tabla 13. Datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y antropométricos de los niños inmigrantes VIH <sup>+</sup> en su primera visita, según el momento de diagnóstico de la infección por el VIH.....	71



Tabla 14. Datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y antropométricos de los niños inmigrantes VIH <sup>+</sup> en su primera visita, según sus motivos para emigrar a España.....	72
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Tabla 15. Datos clínicos, demográficos, inmunológicos, virológicos y antropométricos de los niños inmigrantes VIH <sup>+</sup> en su primera visita, según la región de origen.....	75
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Número de niños y adolescentes VIH <sup>+</sup> (0 y 19 años) por región (2017).....	4
------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Figura 2. Cobertura del SINIVIH en: A) 2003 (34.5%); B) 2007 (53.7%); C) 2008 (61%); D) 2009 (71.3%); E) 2012 (81%); F) 2013 (100%).....	9
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Figura 3. A) Número de niños VIH <sup>+</sup> por Comunidad Autónoma; B) Distribución de pacientes VIH <sup>+</sup> por transmisión vertical, según su año de nacimiento y origen.....	19
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 4. Características de las madres de niños VIH <sup>+</sup> por transmisión vertical.....	32
-------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 5. Tasas de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en España, por año.....	35
-------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 6: Diagrama de flujo para la selección de niños VIH <sup>+</sup> diagnosticados en España entre los años 1997 y 2015.....	50
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 7. Tasa de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en niños nacidos en España entre los años 1997 y 2015.....	56
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 8. Proporción de partos de madres VIH <sup>+</sup> respecto al total de partos.....	57
--------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 9. Tasa de transmisión vertical del VIH desde 1997 hasta 2015.....	58
---------------------------------------------------------------------------	----

Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los niños inmigrantes VIH <sup>+</sup> según: A) Momento del diagnóstico de la infección por el VIH; B) Motivo por el que emigraron a España. ....	78
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 11. Aumento del %CD4, estratificado por la situación de los niños inmigrantes VIH <sup>+</sup> en la última visita, según: A) Momento del diagnóstico de la infección por el VIH; B) Motivo por el que emigraron a España.....	79
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Figura 12. Número de niños inmigrantes VIH <sup>+</sup> por año de llegada a España, según: A) Momento del diagnóstico de la infección por el VIH; B) Motivo por el que emigraron a España.....	81
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## **.ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS**

3TC	Lamivudina
AZT	Zidovudina
TARc	Tratamiento antirretroviral combinado de gran actividad
CCAA	Comunidades Autónomas
CD4/mm <sup>3</sup>	Recuento de linfocitos T CD4 <sup>+</sup>
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
CIE-9-MC	Clasificación International de Enfermedades, novena revisión, modificación clínica
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
COHERE	<i>The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe</i>
CoRISpe	Cohorte de la Red de Investigación en SIDA en Pediatría
CV	Carga viral de VIH
EPPICC	<i>The European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration</i>
H/A	Clasificación de Waterlow (altura por edad)
IP	Inhibidor de la proteasa
MSCBS	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
ND	Niños recién diagnosticados de infección por el VIH
NVP	Nevirapina
NRTI	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido
NNRTI	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI	Países de altos ingresos económicos
PD	Niños previamente diagnosticados de VIH en sus países de origen
PENTA	<i>The Pediatric European Network for Treatment of AIDS</i>
PMTCT	Medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH
RIC	Rango intercuartílico
RIS	Red de Investigación en SIDA
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SINIVIH	Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos del VIH
UDVP	Usuario de drogas por vía parenteral
UPVIH	Unidades pediátricas especializadas en el seguimiento y tratamiento de la infección por el VIH
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
W/H	Clasificación de Waterlow (peso por altura)
%CD4	Porcentaje de linfocitos T CD4 <sup>+</sup>

---

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1. Introducción

### **1. INTRODUCCIÓN**

#### **1.1. Situación de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

Desde su primera descripción en 1981, el VIH ha constituido un problema grave de salud pública a nivel mundial. Se estima que, desde el comienzo de la epidemia, aproximadamente 74.9 millones de personas [58.3-98.1 millones] han contraído la infección por el VIH y 32 millones [23.6-43.8 millones] han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con la infección del VIH (1).

Según datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA, en 2017 había en el mundo 36.9 millones de personas infectadas por el VIH, la mayoría en África Subsahariana (25.7 millones [69.6%]). De ellos, 1.8 millones (5%) eran menores de 15 años. Además, en 2017 se habían producido 1.8 millones de nuevas infecciones por el VIH, de los cuales 180 000 (10%) habían sido en menores de 15 años, y habían fallecido 940 000 personas por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). De estos fallecimientos, 110 000 (11.7%) habían sido en menores de 15 años (Tabla 1 y Figura 1) (1).

**Tabla 1.- Estadísticas regionales de VIH y SIDA (2017).**

	<b>Niños y adultos con VIH</b>	<b>Nuevas infecciones de VIH en niños y adultos</b>	<b>Muertes por SIDA en niños y adultos</b>
<b>África oriental y del sur</b>	19.6 millones [17.5 millones-22.0 millones]	800 000 [650 000-1.0 millones]	380 000 [300 000-510 000]
<b>África occidental y central</b>	6.1 millones [4.4 millones-8.1 millones]	370 000 [220 000-570 000]	280 000 [180 000-410 000]
<b>Oriente medio y África del norte</b>	220 000 [150 000-300 000]	18 000 [10 000-31 000]	9800 [6400-15 000]
<b>Asia y Pacífico</b>	5.2 millones [4.1 millones-6.7 millones]	280 000 [210 000-390 000]	170 000 [110 000-180 000]
<b>América Latina</b>	1.8 millones [1.5 millones-2.3 millones]	100 000 [77 000-130 000]	37 000 [26 000-51 000]
<b>Caribe</b>	310 000 [260 000-420 000]	15 000 [11 000-26 000]	10 000 [7100-17 000]
<b>Europa del este y Asia central</b>	1.4 millones [1.3 millones-1.6 millones]	130 000 [120000-150000]	34 000 [25000-41000]
<b>Europa occidental y América del norte</b>	2.2 millones [1.9 millones-2.4 millones]	70 000 [57 000-84 000]	13 000 [9900-18 000]
<b>TOTAL</b>	36.9 millones [31.1 millones-43.9 millones]	1.8 millones [1.4 millones-2.4 millones]	940 000 [670 000-1.3 millones]

## 1. Introducción

Región	Estimación	Límite inferior	Límite superior	
África oriental y del sur	1.9 millones	1.3 millones	2.4 millones	■
África occidental y central	780 000	400 000	1.1 millones	■
Asia meridional	130 000	86 000	190 000	■
América Latina y Caribe	100 000	69 000	150 000	■
Asia oriental y Pacífico	93 000	72 000	120 000	■
Oriente medio y África del norte	7100	5000	10 000	■
Europa oriental y Asia central	-	-	-	■
Europa occidental	-	-	-	■
América del Norte	-	-	-	■
<b>TOTAL</b>	<b>3.0 millones</b>	<b>2.0 millones</b>	<b>4.2 millones</b>	

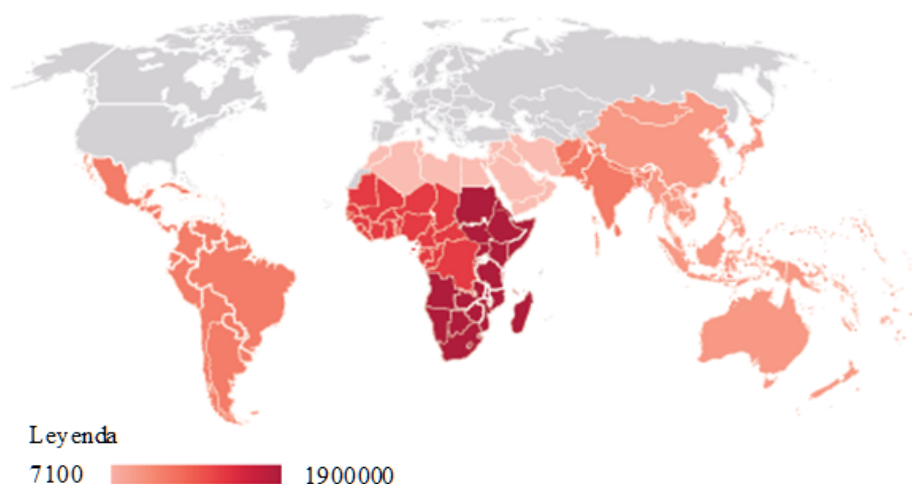


Figura 1. Número de niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> (0 y 19 años) por región (2017) (1).

### 1.2. Características del VIH y curso natural de la infección

El VIH, agente causal de la infección, es un lentivirus, perteneciente a la familia *Retroviridae*, una familia de virus ARN de una sola cadena que incorpora su material genético en el ADN de la célula huésped (2-3). En el caso del VIH, las células huésped para este virus son las que expresan principalmente el antígeno en linfocitos T colaboradores (linfocitos T CD4<sup>+</sup>) y también en monocitos, macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans (4-6).

El principal efecto de la infección por el VIH es el descenso progresivo del número y funcionalidad de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. En ausencia de tratamiento antirretroviral combinado de gran actividad (TARc) este proceso finaliza con el desarrollo de SIDA, aproximadamente entre 5 y 10 años después de la infección. En esta fase de SIDA, la más avanzada, el paciente sufre una afectación severa en el sistema inmunológico que le impide actuar eficazmente contra agentes patógenos oportunistas, aconteciendo el fallecimiento del paciente (7-8).

## 1. Introducción

### **1.3. Vías de transmisión del VIH**

Las vías de transmisión del VIH han sido perfectamente definidas, y son las siguientes:

- Por mantener relaciones sexuales, vaginales, anales o bucales sin protección con una persona VIH<sup>+</sup>.
- Por vía parenteral, compartiendo agujas, jeringas, material quirúrgico u otros objetos punzantes usados previamente por una persona VIH<sup>+</sup>.
- Transfusional, por transfusión de sangre o productos hemoderivados contaminados por el VIH.
- Vertical, también llamada materno-infantil o transmisión madre-hijo, que es la más frecuente en niños.

### **1.4. La infección por el VIH en niños**

#### **1.4.1. Curso natural de la infección**

En los niños el curso natural de la infección por el VIH tiene características diferentes a los adultos, ya que se produce cuando el sistema inmune aún está en desarrollo. Por este motivo la progresión a SIDA de los niños en ausencia de tratamiento es, generalmente, más rápida que en individuos adultos.

En los niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical la infección puede presentarse de forma precoz o de forma lenta. En el primer caso, que afecta en torno al 10%-20% de los niños, estos evolucionan a los pocos meses del nacimiento, en ausencia de TARc, a la fase de SIDA, falleciendo el 80% de ellos antes de los dos años de vida. En la forma de evolución lenta, que afecta al 80% de los niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical, estos presentan una evolución más lenta de la infección, progresando a la forma de SIDA en un tiempo medio de 5 años y alcanzando un tiempo medio de supervivencia alrededor de los 5-9 años, en ausencia de TARc.

#### **1.4.2. Vías de transmisión del VIH**

Como se ha mencionado anteriormente, la principal vía de transmisión del VIH en niños es la vía vertical o materno-infantil, en más del 90-95% de los casos, aunque también hay pacientes pediátricos infectados por vía sexual, parenteral o transfusional. A su vez, la transmisión vertical puede producirse:

## 1. Introducción

- Durante el embarazo o intraútero (hasta en un 35% de los casos).
- En el momento del parto o intraparto (hasta en 65% de los casos).
- Por la lactancia materna o postparto (hasta un 10% de los casos).

En ausencia de medidas de prevención frente al virus, la tasa estimada de la transmisión vertical puede variar entre el 15% y el 40% (17). Aunque se han descrito varios factores asociados a un mayor riesgo de transmisión vertical del VIH (virales, inmunológicos, relativos a la integridad de las barreras y obstétricos), el principal factor de riesgo es la presencia de carga viral plasmática (CV) materna durante el embarazo (18-22). Por este motivo, el control de la CV durante la gestación, debido al TARc, ha sido el factor más relevante para disminuir la infección por el VIH en la transmisión vertical (23).

### **1.5. Medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH (PMTCT)**

La introducción del tratamiento con zidovudina (AZT) en el año 1994 como profilaxis de la transmisión vertical (para la mujer gestante, en el momento del parto y para el recién nacido), a partir de los resultados del ensayo clínico ACTG 076, redujo la tasa de transmisión vertical hasta el 8.3% (Intervalo de Confianza al 95%: 3.9-12.8) (24). Estudios y ensayos clínicos posteriores demostraron la eficacia de otras medidas, como el uso de TARc durante el embarazo, la cesárea electiva y la profilaxis con una combinación de fármacos antirretrovirales para el recién nacido, en el caso de las mujeres VIH<sup>+</sup> que no conseguían CV indetectable en el momento del parto (25-28).

La aplicación de estas medidas ha permitido reducir la tasa de transmisión vertical del VIH a valores menores del 2%, e incluso del 1%, en países de altos recursos, en los que se realizan programas de cribado para detectar el VIH al comienzo del embarazo y un seguimiento continuo de la mujer gestante VIH<sup>+</sup> a lo largo del mismo (29-45).

### **1.6. Situación actual de la epidemia del VIH por transmisión vertical**

En los últimos años se han presentado diversas estrategias con el propósito de conseguir la erradicación de la transmisión vertical del VIH a nivel mundial, principalmente destinadas a países con alta prevalencia de individuos infectados por el VIH y bajos recursos. Entre los objetivos planteados está la cobertura del TARc para todas las mujeres embarazadas VIH<sup>+</sup>, la aplicación de las PMTCT para la madre y el recién nacido y la prevención de nuevas infecciones por el VIH en adolescentes y jóvenes, con

## 1. Introducción

criterios establecidos para validar la eliminación de la transmisión vertical (46-51). Sin embargo, estas medidas han tenido un éxito dispar. Así, en el año 2017 se consiguió reducir las tasas de transmisión vertical a valores en torno al 10%, en África oriental y del Sur (9.9%) y América Latina (11.4%), pero otras regiones, como Asia y Pacífico (16.9%), África central y occidental (20.2%) o extremo oriente y África del Norte (24.7%) continúan manteniendo tasas altas de transmisión vertical (1).

### **1.6.1. Situación en regiones de altos recursos económicos**

En regiones de altos recursos económicos, como Europa y América del Norte, el número de nuevas infecciones por transmisión vertical en niños autóctonos ha disminuido a niveles en torno a un 1-2%, debido a la implementación de PMTCT recomendadas por las guías clínicas. Entre estas medidas, como se describió previamente, hay que destacar el uso de TARc para la mujer gestante durante el embarazo, la realización de cesárea electiva en caso de CV detectable en el momento del parto, profilaxis en el parto y en el recién nacido y, además, la realización de la prueba del VIH a las mujeres gestantes en su primera visita y en el tercer trimestre, si el resultado de la prueba anterior fue negativo. (29-45).

En los países de altos ingresos (PAI), la mayoría de nuevos diagnósticos del VIH en pacientes de edad pediátrica corresponde a niños inmigrantes, principalmente de África subsahariana, donde existe el mayor número de casos de infección por el VIH en edad pediátrica (52-56). Estos niños inmigrantes se infectaron en sus países de origen por no tener acceso sus madres a las PMTCT, y emigran con sus familias a países con mayores recursos económicos y sanitarios, buscando mejorar su situación social, económica y de salud. Muchos de estos niños llegan a países de altos recursos por procesos de adopción internacional, algunos con diagnóstico previo de infección por el VIH en su país de origen (57-60). Estos niños VIH<sup>+</sup> presentan, cuando comienzan su seguimiento en los PAI, peor situación nutricional, clínica, inmunológica y virológica, en comparación con los niños nativos VIH<sup>+</sup>. Muchos niños VIH<sup>+</sup> inmigrantes presentan, además, patologías adquiridas en sus países de origen, como paludismo o tuberculosis (55-60). No obstante, la evolución de la situación inmunológica y virológica de estos niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> en los PAI es similar a la de los niños nativos (56-58). Sin embargo, no hay estudios que describan la situación de los niños VIH<sup>+</sup> que han sido diagnosticados en sus países de



## 1. Introducción

origen y que emigran a países de altos recursos por motivos distintos a la adopción internacional, ni su posterior evolución clínica, inmunológica y virológica.

### **1.6.2. Situación en España**

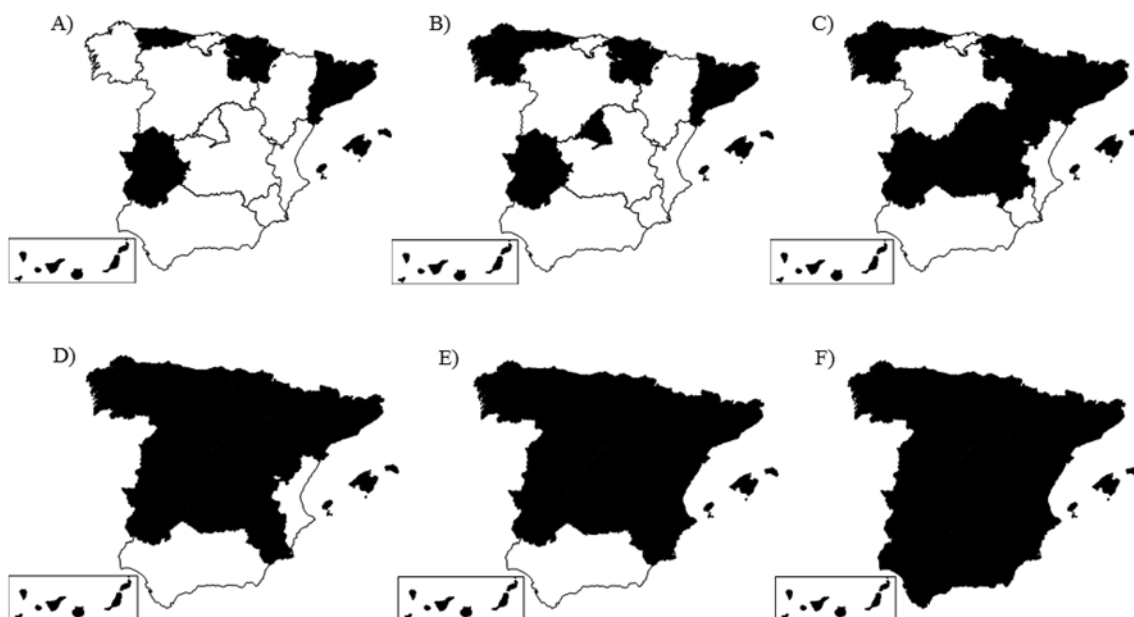
En España, la evolución de la epidemia del VIH a nivel estatal ha sido descrita principalmente por el Registro Nacional de casos de SIDA y el Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos del VIH (SINIVIH) (61).

En el Registro Nacional de casos de SIDA se recoge información sobre los nuevos diagnósticos de SIDA en España desde el inicio de la epidemia, presentando cobertura nacional desde sus comienzos. Desde 1981 hasta 2017, se han notificado un total de 87 369 casos de SIDA, de los que en 986 (1.13%) la transmisión del VIH fue por vía vertical. Desde 1995 (84 casos) hasta 2017 (1 caso) se observa un progresivo declive en los casos de SIDA por transmisión vertical, debido a la aparición del TARc y a la aplicación de las PMTCT recomendadas por las guías españolas, tanto a la madre durante el embarazo y en el momento del parto como al recién nacido.

Sin embargo, a partir de la implantación del TARc en el año 1996, que produjo una mejora de la situación inmune de los individuos VIH<sup>+</sup> y, por tanto, una disminución en el número de casos de SIDA, fue necesaria la creación de un nuevo sistema de vigilancia que permitiera conocer la incidencia real de la infección por el VIH en España. De esta manera se creó en el año 2000 el SINIVIH, que utiliza los sistemas de vigilancia de nuevos diagnósticos por el VIH de las Comunidades Autónomas (CCAA) y recoge datos de los nuevos diagnósticos de VIH en España. Hasta el año 2017 se han notificado un total de 48 909 nuevos diagnósticos de infección por el VIH, de los que 114 (2.3%) fueron niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical. En el año 2017 se notificaron 3381 nuevos diagnósticos de VIH, de los que 6 (0.2%) fueron niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical.

Sin embargo, la cobertura del SINIVIH ha sido progresiva, y no consiguió cubrir la totalidad del territorio español hasta el año 2013 (Figura 2).

## 1. Introducción



**Figura 2. Cobertura del SINIVIH en: A) 2003 (34.5%); B) 2007 (53.7%); C) 2008 (61%); D) 2009 (71.3%); E) 2012 (81%); F) 2013 (100%).**

Para analizar las tendencias en nuevos diagnósticos el SINIVIH utiliza únicamente datos de 15 CCAA más Ceuta y Melilla, que aportan casos de forma regular desde el año 2009 y que representan el 71.3% del total de la población española. Otra limitación a tener en cuenta es que en el SINIVIH no se puede evaluar la existencia de datos duplicados entre CCAA, ya que los registros agregados a nivel nacional carecen de identificadores para poder hacerlo. Por último, el SINIVIH tampoco recoge los casos de los individuos residentes en España diagnosticados de VIH en sus países de origen. De este modo, un individuo VIH<sup>+</sup> nacido y diagnosticado por VIH en otro país y que, además, no desarrolle SIDA en España, no será recogido por ninguno de los Sistemas de Vigilancia Epidemiológica en nuestro país.

### **1.6.2.1. Estudios del VIH pediátrico realizados en España**

Los estudios realizados en España sobre los distintos efectos de la epidemia por el VIH en niños en la era del TARc se han realizado con estudios de cohortes locales y regionales, principalmente de la Comunidad de Madrid, y con información recogida en el Conjunto Mínimo Básico de Datos de ingresos hospitalarios en hospitales públicos (CMBD) (62). Estos estudios han permitido analizar diversos aspectos relacionados con el VIH pediátrico en nuestro país, como la distribución de subtipos y mutaciones de resistencia, causas de fallecimiento y enfermedades órgano-específicas, incidencia de

## 1. Introducción

diversas patologías, eficacia de fármacos antirretrovirales y descripción de nuevos diagnósticos de niños VIH<sup>+</sup> (63-79). Sin embargo, no existe una cohorte que incluya niños VIH<sup>+</sup> de otras CCAA y que permita estudiar la evolución de la epidemia del VIH pediátrico a nivel global en España. Aunque el CMBD incluye datos de ingresos en hospitales del Sistema Público de España, no recoge datos clínicos de los pacientes ingresados, y tampoco diferencia si un mismo paciente puede haber tenido más de un ingreso en hospitales distintos. Del mismo modo, tampoco hay datos exactos del número total de niños VIH<sup>+</sup> en España ni de los hospitales que disponen de unidades pediátricas especializadas en el seguimiento y tratamiento de la infección por el VIH (UPVIH), que han seguido a estos niños en la era del TARc.

### **1.6.2.2. Estudios de la transmisión vertical del VIH realizados en España**

En cuanto a la transmisión vertical de la infección por el VIH, la información disponible en nuestro país se ha obtenido principalmente con datos de dos cohortes: la cohorte de Madrid de madres VIH-1<sup>+</sup> y sus hijos expuestos, y la cohorte Nenexp. Ambas cohortes han permitido describir las tendencias en las tasas de transmisión vertical en esas comunidades, similares a las de otros PAI, y otras características de las gestantes VIH<sup>+</sup> y de sus hijos expuestos desde el año 2000 (80-83). Sin embargo, apenas existen datos globales en España del número total de partos de madre VIH<sup>+</sup> en la era del TARc ni su proporción respecto al número de partos totales. Un estudio realizado con 989.033 muestras anónimas y no relacionadas de recién nacidos sanos, pertenecientes a 6 CCAA (Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana y Galicia) permitió estudiar la seroprevalencia del VIH en madres entre los años 2003 y 2010. En el estudio se identificó un total de 1421 resultados positivos de la infección por el VIH-1 y 5 del VIH-2, con una prevalencia para el período 2003-2010 de 1.44‰ (Intervalo de Confianza al 95%: 1.37-1.52) y una tendencia descendente desde 1.73‰ en el año 2003 hasta 1.24‰ en el año 2010 (84). Sin embargo, no se dispone de datos actualizados referente al número de partos de madre VIH<sup>+</sup> ni de su proporción respecto al número total de partos.

---

## **2 OBJETIVOS**

## 2. Objetivos

### **2. OBJETIVOS**

Los objetivos de esta Tesis Doctoral son:

1. Describir la estructura y funcionamiento de la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe), una nueva plataforma para la investigación del VIH en niños en España.
2. Analizar las características inmunológicas, virológicas y clínicas de los niños VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe, diagnosticados de infección por el VIH en España entre los años 2004 y 2013, y la tendencia en las tasas de nuevos diagnósticos de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical en ese período de tiempo.
3. Analizar los cambios sociodemográficos en niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe, diagnosticados de infección por el VIH en España entre los años 1997 y 2015, y estimar la tasa de nuevos diagnósticos y de transmisión vertical del VIH en España en ese período de tiempo.
4. Analizar las características sociodemográficas, inmunológicas, virológicas, clínicas y antropométricas de los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe, que han tenido su primera visita médica en UPVIH entre los años 2004 y 2013, y su evolución, estratificados según el lugar de diagnóstico, origen y motivo para emigrar a España.

Estos objetivos se desarrollarán de la siguiente manera:

El objetivo 1 se desarrolla en el artículo 1: “*A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe)*”. BMC Infect Dis. 2013 Jan 2;13:2. doi: 10.1186/1471-2334-13-2.

El objetivo 2 se desarrolla en el artículo 2: “*New diagnoses of human immunodeficiency virus infection in the Spanish pediatric HIV Cohort (CoRISpe) from 2004 to 2013*”. Medicine (Baltimore). 2017 Sep;96(39):e7858. doi: 10.1097/MD.00000000000007858.

El objetivo 3 se desarrolla en el artículo 3: “*Sociodemographic changes and trends in the rates of new perinatal HIV diagnoses and infection in Spain from 1997 to 2015*”. Plos One, 2019 Oct 24;14(10):e0223536. doi: 10.1371/journal.pone.0223536.

El objetivo 4 se desarrolla en el artículo 4: “*Sociodemographic, immunovirological, clinical and anthropometric characteristics of HIV-infected immigrant children with first medical visit in Spain between 2004 and 2013 and medical progress during their follow-up*”. Enviado a la revista AIDS Care, en proceso de revisión.

---

### **3 ARTÍCULO 1**

**Una nueva plataforma para la investigación por el VIH en niños: datos generales  
de la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe)**

#### **Introducción**

El tratamiento actual para la prevención de la transmisión vertical por el VIH es muy diferente del que se aplicaba hace años (65). En los primeros años de la infección no había tratamientos para los niños VIH<sup>+</sup> (10, 85). Entre los años 1985 y 1996 estos niños fueron tratados con monoterapia o terapia combinada subóptima y, a partir del año 1996, con TARc (13, 86-90). Es importante destacar que desde el año 1996 España ha tenido libre acceso al TARc. A finales del año 2011 había alrededor de 1100-1200 niños diagnosticados con VIH en España, todos ellos por transmisión vertical. Los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical tienen un interés especial para el estudio por parte de los investigadores, debido a que la infección por el VIH sucede cuando el estado del sistema inmune y el del sistema nervioso de los niños es inmaduro (91-93).

El uso de TARc precoz tras el nacimiento supuso un enorme logro para los niños VIH<sup>+</sup>, aunque se necesitan más estudios para averiguar cómo afectará el TARc a su salud y supervivencia a largo plazo (94). En la actualidad, la mayoría de lactantes y niños VIH<sup>+</sup> sobreviven hasta la edad adulta. El reto del cuidado y seguimiento de la infección por el VIH implica la atención aguda y crónica del niño/paciente a lo largo de toda su vida. Las familias y servicios de salud están implicados en todos los aspectos del progreso de estos niños y de cómo puede afectar la infección por el VIH a su vida diaria. En España, el primer niño infectado por el VIH fue diagnosticado en el año 1980. Este paciente VIH<sup>+</sup> ha alcanzado la edad adulta y actualmente tiene 32 años (95).

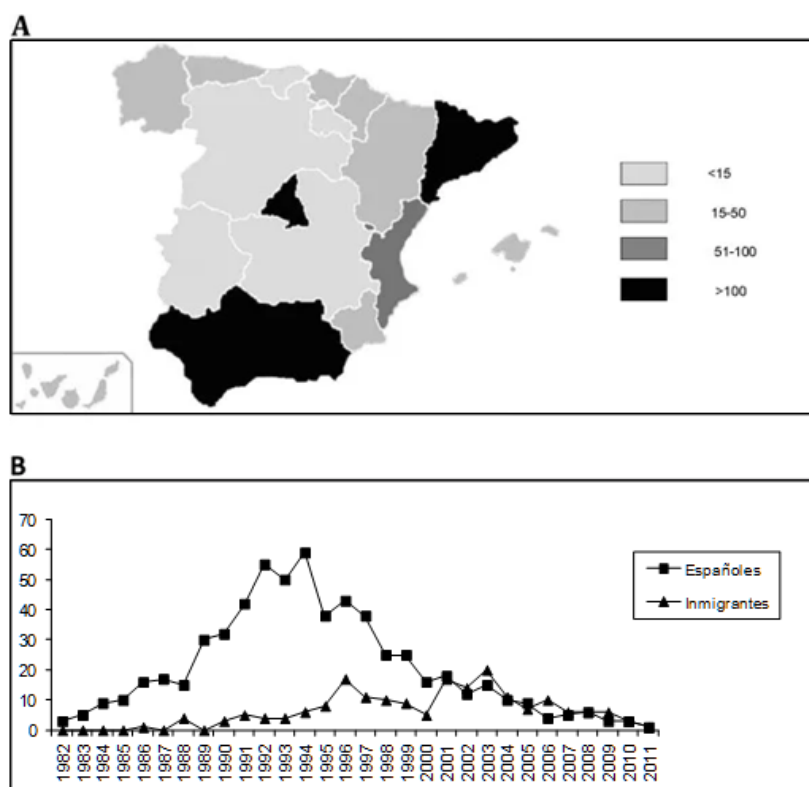
No existe ningún registro nacional de niños y adultos VIH<sup>+</sup> en España. El único registro existente es el Registro Nacional de casos de SIDA. El principal objetivo de CoRISpe es contribuir a ampliar el conocimiento científico sobre la infección por el VIH en niños, proporcionando datos demográficos (país de nacimiento, nacionalidad de los padres, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico del VIH, fecha de fallecimiento, sexo, raza, etc.), sociopsicológicos (nivel educativo de los padres, padres de acogida, situación social de la familia del niño, etc.), clínicos (progresión del VIH, diferentes enfermedades relacionadas con la infección por el VIH, porcentaje (%CD4) y valor absoluto de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (CD4/mm<sup>3</sup>) y T CD8<sup>+</sup>, nivel de CV en plasma, etc.) y datos de laboratorio (niveles de colesterol, triglicéridos, transaminasas, leucocitos, linfocitos, etc.). El objetivo es permitir la realización de estudios de investigación de alta calidad sobre niños VIH<sup>+</sup>.

#### **La misión de CoRISpe**

CoRISpe se creó en el año 2008, conforme a la Ley Española de Protección de Datos Personales (96). Es importante enfatizar la dificultad de encontrar una base de datos electrónica con datos demográficos, sociopsicológicos, clínicos y de laboratorio de niños VIH<sup>+</sup> a nivel nacional, principalmente porque estos niños se distribuyen en varias ciudades y son atendidos por distintos pediatras. En el momento del presente artículo hay en España 84 hospitales con niños VIH<sup>+</sup>, de los cuales 75 están incluidos en CoRISpe, representando prácticamente todo el territorio español (el mayor número de niños VIH<sup>+</sup> puede verse en Cataluña, Madrid y Andalucía; Figura 3A). Todos los hospitales participantes en CoRISpe son responsables de insertar los datos en la base de datos electrónica, y se han recogido datos retrospectivos desde el año 1995 y prospectivos desde el año 2008. Sólo hay en España 7 hospitales que tratan niños infectados por el VIH-1 no incluidos en CoRISpe.

Para obtener una base de datos de alta calidad, en la fase inicial se contactó con pediatras españoles que trabajan en UPVIH y se les informó de los objetivos del proyecto, para que se implicaran en su participación. Después se creó una base de datos electrónica para permitir la entrada remota de datos por los propios investigadores desde de sus centros de trabajo, con acceso protegido por contraseña. La confidencialidad y seguridad de los datos de los pacientes VIH<sup>+</sup> está estrictamente garantizada y respetada (96).





**Figura 3 A.** El número de niños VIH<sup>+</sup> en cada Comunidad Autónoma está representado en diferentes tonos negros y grises. Las Comunidades Autónomas con mayor número de niños VIH<sup>+</sup> son Cataluña, Madrid, y Andalucía. **B.** Españoles: niños VIH<sup>+</sup> nacidos en España de padres españoles; Inmigrantes: niños VIH<sup>+</sup> nacidos en otros países o hijos de inmigrantes.

### La estructura de CoRISpe

CoRISpe está compuesta por un Comité Directivo, un Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) y dos coordinadores, cuya principal responsabilidad es garantizar el correcto funcionamiento de CoRISpe. El Comité Directivo, representado por los investigadores clínicos y las instituciones participantes, creó las normas básicas para la organización interna de CoRISpe y participa en las revisiones científicas de los diferentes procedimientos. El CEIm revisa los acuerdos de los consentimientos informados de los pacientes y/o asentimientos de los diferentes hospitales. Todos los proyectos de investigación solicitados a CoRISpe tienen que estar aprobados por el CEIm. CoRISpe cuenta también con un gestor de datos, responsable del mantenimiento de la base de datos y de aclarar las dudas de los investigadores. El gestor de datos realiza viajes regulares a los hospitales que participan en CoRISpe, con periodicidad trimestral, para depurar los datos recogidos y garantizar su calidad.

#### **El funcionamiento de CoRISpe**

Para proporcionar datos a CoRISpe, los padres o representantes legales de los niños infectados por el VIH deben firmar un modelo de consentimiento informado, en el que se explique claramente los datos clínicos y de laboratorio que se utilizarán, así como los objetivos de la investigación. CoRISpe respeta la Declaración de Helsinki, que establece que, aunque los padres o representantes legales del niño firmen el consentimiento informado, se requiere que el niño, si tiene la madurez para hacerlo, dé su asentimiento para participar en el estudio. Si, después de haber leído el asentimiento, el niño decide no participar, debe respetarse su decisión. Los modelos de consentimiento y asentimiento informado son aprobados por el CEIm. Además, el consentimiento informado puede ser cancelado en cualquier momento (97-98).

Todos los hospitales participantes en CoRISpe envían a través de una aplicación online el conjunto de datos retrospectivos (desde el año 1995) y prospectivos (desde el año 2008) de los niños VIH<sup>+</sup>, que cumplen los criterios de inclusión y han estado o están en seguimiento clínico. Los criterios de inclusión son los siguientes: 1. Edad menor de 18 años en el momento del diagnóstico en las UPVIH; 2. Diagnóstico confirmado de la infección por el VIH; 3. Seguimiento previsto de los niños/adolescentes en el hospital y 4. Visita de los niños VIH<sup>+</sup> a un pediatra, al menos una vez, desde el 1 de enero de 1995. Las visitas de seguimiento de los niños VIH<sup>+</sup> se realizan con una periodicidad fijada por el pediatra, normalmente trimestral. La base de datos también incluye registros de adolescentes y adultos VIH<sup>+</sup> (99). El seguimiento del niño VIH<sup>+</sup> finaliza cuando cambia a un hospital que no participa en CoRISpe o fallece.

La aplicación de la base de datos electrónica ha sido diseñada conforme a las normas de protección de datos vigentes y garantizan la seguridad de acceso según la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre (96). Cada pediatra dispone de una cuenta de usuario exclusiva que le permite acceder a sus propios datos y actualizarlos.

La base de datos de CoRISpe está localizada en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y es sometida regularmente a un intenso control interno de calidad. Cada hospital participante recibe, con periodicidad semestral, los presuntos errores encontrados en los datos, para su comprobación. Está previsto que una agencia especializada lleve a cabo una auditoría externa de CoRISpe para verificar si la información de la base de datos coincide con la contenida en la historia clínica de los

### 3. Artículo 1

pacientes VIH<sup>+</sup>. Esta auditoría se realizará anualmente en el 10% de las historias clínicas de cada hospital.

Cualquier investigador que sea miembro de la Red de Investigación en SIDA (RED RIS) o que colabore con un miembro de la RED RIS puede solicitar datos a CoRISpe, siempre que el proyecto de investigación sea viable desde el punto de vista científico, técnico y ético (100). Para ello el investigador debe rellenar un formulario de solicitud, que deberá presentar a los miembros del Comité Directivo, para su evaluación. Si el proyecto es aprobado, el investigador firma un acuerdo de cesión con los coordinadores de CoRISpe, donde se establecen los compromisos por ambas partes en cuanto al uso de la información, criterios de seguimiento, autoría y difusión de los resultados, y se suministran los datos necesarios para llevar a cabo el proyecto, sin coste alguno para el investigador. Una vez entregados los datos, el investigador principal del proyecto envía una vez al año un informe científico con los resultados obtenidos, para que CoRISpe mantenga un registro actualizado de todos los proyectos.

Existe una política especial de autorías para los artículos científicos, así como para los trabajos presentados a congresos y aprobados por el Comité Directivo. Independientemente del trabajo realizado por el investigador principal, el listado de autores por cada artículo se realiza por turnos rotatorios proporcionales entre todos los investigadores de los centros participantes.

Una vez al año, CoRISpe organiza una reunión general con el Comité Directivo y pediatras participantes de toda España, para evaluar la situación de los objetivos propuestos y planificar nuevos objetivos, estudios, investigaciones y proyectos. Además, CoRISpe organiza actividades de formación, simposios, conferencias y foros científicos.

#### **Transición de las unidades pediátricas a las unidades de adultos**

##### ***Criterios para establecer la edad de los niños VIH<sup>+</sup> para ser transferidos a unidades de adultos***

Los límites cronológicos y cognitivos de la adolescencia no están claros, y existen varios enfoques teóricos y prácticos al respecto (101). Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce como adolescencia la edad comprendida entre los 12 y los 21 años, y la Academia Americana de Pediatría, entre los 13 y los 21 años (102), mientras

### 3. Artículo 1

que, para los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la adolescencia dura hasta los 24 años (103). En España, desde el punto legal, la adolescencia termina a la edad de 18 años, cuando el individuo adquiere autonomía jurídica.

El traslado de un adolescente que padece una enfermedad crónica (cardiopatía, fibrosis quística, diabetes) a una unidad de adultos suele ser difícil (104-109). Por este motivo, los registros guardados por unidades de transferencia de adolescentes que padecen enfermedades crónicas, pueden ser utilizados como referencia para las unidades de transferencia de niños VIH<sup>+</sup>, dada la escasez de datos de estas últimas (102,103).

#### ***Obtención de datos de las unidades de adultos***

Es muy importante saber qué sucede con los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical que han sido transferidos a unidades de adultos, ya que los adultos VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical tienen características sociales, psicológicas, clínicas, inmunológicas, neurológicas y virológicas diferentes a las de los adultos infectados por otras vías de transmisión (110-113). Para obtener datos de las unidades de adultos, los pediatras participantes en CoRISpe explican a los médicos de las unidades de adultos el objetivo de CoRISpe, para comenzar la colaboración. Los coordinadores de CoRISpe contactan entonces con los médicos de adultos para solicitarles que inserten los datos clínicos.

#### ***Estableciendo contactos eficientes entre pediatras, médicos de adultos y pacientes***

El contacto entre pediatras, médicos de adultos y niños VIH<sup>+</sup> que están en proceso de pasar a unidades de adultos, debe estar bien establecido para trabajar de manera eficiente. Una vez realizada la transición desde las unidades pediátricas a las unidades de adultos, existen limitaciones para recoger los datos clínicos de estos pacientes, ya que en muchos casos cambian de centro de seguimiento y se pierde el contacto con las UPVIH en las que se controlaban. Por este motivo, la recogida de datos de seguimiento de los jóvenes VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical tras la transición, en el momento del presente artículo, es menos completa.

#### ***Datos generales***

Con la metodología empleada en CoRISpe, se calcula que hay al menos 1.100-1.200 de pacientes VIH-1<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical en España. Hasta el momento del

### 3. Artículo 1

presente artículo, CoRISpe ha reclutado a 838 pacientes VIH<sup>+</sup>. Los pacientes VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical que no se han podido incluir (262-362), ha sido por dificultades para obtener la aprobación del CEIm o la firma del consentimiento informado de los pacientes. De los 838 pacientes VIH<sup>+</sup> incluidos, 802 (95.7%) se habían infectado por el VIH por transmisión vertical. En el momento del presente artículo, no es posible calcular la tasa de pérdidas de pacientes VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical en el seguimiento, por las limitaciones de no disponer de información del número de fallecimientos y pérdidas en los niños VIH<sup>+</sup>. Sin embargo, está en proceso la obtención de estos datos de forma retrospectiva, por parte de los pediatras de los hospitales participantes en CoRISpe. Los datos de los 802 pacientes VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical incluidos en CoRISpe se muestran en la Tabla 2. Los pacientes VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical, según el año de nacimiento y origen, se muestran en la Figura 3B.

Los 838 niños VIH<sup>+</sup> fueron divididos en dos grupos:

Grupo A: 536 niños menores de 18 años de edad con seguimiento de la infección por el VIH en las UPVIH. De los 536 pacientes, 520 (97%) se habían infectado por el VIH por vía vertical, con una media de 12.6 años de edad (rango: 0.04-17.98). El 53.7% eran niñas. De los 520 pacientes infectados por transmisión vertical, 353 (67.9%) nacieron en España, de padres españoles y 167 (32.1%) eran inmigrantes o hijos de inmigrantes (Tabla 2). Cincuenta y cuatro niños (10.4%) de los 536, también estaban coinfectados por otros virus como el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB) o el citomegalovirus.

Grupo B: 302 pacientes VIH<sup>+</sup>, con 18 o más años de edad, transferidos a unidades de adultos. De estos 302 pacientes, 282 (93.4%) contrajeron la infección por vía vertical, con una media de 22 años de edad (rango: 18.1-29.7 años), siendo 155 (55%) niñas. El tiempo medio de los pacientes seguidos en unidades de adultos fue de 2.38 años (rango: 1.5-4.8). 261 pacientes (92.5%) nacieron en España de padres españoles y sólo el 7.5% eran inmigrantes o hijos de inmigrantes (Tabla 2).

### 3. Artículo 1

**Tabla 2. Características demográficas, inmunológicas y virológicas de los pacientes VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical en CoRISpe.**

	<b>Grupo A &lt;18 años N=520</b>	<b>Grupo B ≥18 años N=282</b>	<b>Total N=802</b>
<b>Edad (años), media (rango)</b>	12.6 (0.04-17.98)	22 (18.1-29.7)	15.1 (0.04-29.7)
<b>Sexo, N (%)</b>			
Varón	241 (46.3)	127 (45)	368 (45.9)
Mujer	279 (53.7)	155 (55)	434 (54.1)
<b>Origen, N (%)</b>			
España	353 (67.9)	261 (92.5)	614 (76.6)
África subsahariana	102 (19.6)	7 (2.5)	109 (13.6)
América Latina	39 (7.5)	7 (2.5)	46 (5.7)
África del Norte	10 (1.9)	3 (1.1)	13 (1.6)
Europa del Este	9 (1.7)	0 (0.0)	9 (1.1)
Asia	4 (0.8)	1 (0.3)	5 (0.6)
Europa occidental	3 (0.6)	3 (1.1)	6 (0.8)
<b>Momento de diagnóstico de la infección, N (%)</b>			
En el parto	79 (15.2)	11 (3.9)	90 (11.2)
Después del parto (asintomático)	264 (50.8)	160 (56.7)	424 (52.9)
Después del parto (sintomático)	151 (29)	87 (30.9)	238 (29.7)
Desconocido	26 (5)	24 (8.5)	50 (6.2)
<b>Edad en la primera visita en UPVIH (años), N (%)</b>			
<1	316 (60.8)	104 (36.9)	420 (52.3)
1-5	150 (28.8)	132 (46.8)	282 (35.2)
≥6	54 (10.4)	46 (16.3)	100 (12.5)
<b>Año de la primera visita en UPVIH, N (%)</b>			
1975-1990	0 (0.0)	73 (25.9)	73 (9.1)
1991-2000	289 (55.6)	199 (70.6)	488 (60.8)
2001-2011	231 (44.4)	10 (3.5)	241 (30.1)
<b>Edad en la visita más reciente (años). N (%)</b>			
0-5	70 (13.5)	0 (0.0)	70 (8.7)
6-11	209 (40.2)	0 (0.0)	209 (26.1)
12-17	241 (46.3)	0 (0.0)	241 (30)
≥18	0 (0.0)	282 (100)	282 (35.2)
<b>Estadio CDC. N (%)</b>			
N-A	270 (51.9)	91 (32.3)	361 (45)
B	127 (24.4)	106 (37.6)	233 (29.1)
C	123 (23.7)	85 (30.1)	208 (25.9)
<b>Coinfecciones. N (%)</b>			
VHC	24 (4.6)	31 (11)	55 (6.9)
VHB	7 (1.3)	3 (1.1)	10 (1.3)
CMV	19 (3.7)	3 (1.1)	22 (2.7)
Otra	4 (0.8)	2 (0.7)	6 (0.7)
No Coinfecciones	466 (89.6)	243 (86.1)	709 (88.4)
<b>Situación inmunológica (%CD4). N (%)</b>			
<15%	9 (1.8)	20 (7.1)	29 (3.6)
15-25%	49 (9.4)	49 (17.4)	98 (12.3)
>25%	462 (88.8)	183 (64.9)	645 (80.4)
Desconocido	0 (0.0)	30 (10.6)	30 (3.7)
<b>Carga viral (copias/ml). N (%)</b>			
<50	341 (65.6)	134 (47.5)	475 (59.2)
50-10000	92 (17.7)	83 (29.4)	175 (21.8)
>10000	27 (5.2)	36 (12.8)	63 (7.9)
Desconocido	60 (11.5)	29 (10.3)	89 (11.1)

Abreviaturas: CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; %CD4: porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; VHC: Virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la Hepatitis B; CMV: Citomegalovirus

### 3. Artículo 1

En el momento del presente artículo, está en proceso la obtención de datos de las unidades de adultos, ya que hasta la fecha sólo se ha trabajado con las unidades pediátricas. Los datos de TARc se recogieron en 484 de los 520 niños VIH<sup>+</sup>. En 21 niños VIH<sup>+</sup> se interrumpió el TARc y 3 no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral. De los 484 pacientes VIH<sup>+</sup>, 460 recibieron TARc. De estos 460 pacientes VIH<sup>+</sup>, 225 (48.9%) tomaron pautas compuestas por 2 análogos de nucleósido (NRTI) e inhibidores de proteasa (IP). Además, 141 (30.7%) de los pacientes VIH<sup>+</sup> tomaban pautas con 2 NRTI y 1 no análogo de nucleósido (NNRTI), 42 (9.1%) tomaban pautas con 1 NRTI, 1 NNRTI y 1 IP, 14 (3%) tomaban pautas con 3 NRTI y 24 (5.2%) tomaban pautas con fármacos de otras familias, incluyendo inhibidores de entrada como CCR5 o inhibidores de la integrasa. Finalmente, 14 (3%) pacientes tomaban monoterapia con IPs. Los medicamentos antirretrovirales más utilizados en los pacientes de CoRISpe fueron Lopinavir combinado con ritonavir (51.1%), Lamivudina (3TC) (40%), Abacavir (39.1%) y Emtricitabina (30.2%).

Es importante señalar que existe una estrecha colaboración entre la estructura de CoRISpe y el personal del BioBanco Español Pediátrico de VIH HGM (97). Hasta el momento del presente artículo se han realizado siete proyectos de investigación con los datos proporcionados por CoRISpe y/o con muestras suministradas por el BioBanco VIH HGM. Los resultados de estos proyectos están a disposición de los pediatras que participan en CoRISpe, con el fin de mejorar el estado de salud de sus pacientes (63, 68, 89, 114-123).

### **Conclusiones**

La base de datos electrónica de CoRISpe ha supuesto un paso muy importante en la investigación del VIH pediátrico por transmisión vertical, desde los primeros años de la pandemia. Los datos de seguimiento de los niños VIH<sup>+</sup> en unidades pediátricas, recogidos en la base de datos de CoRISpe, han permitido obtener resultados relevantes, plasmados en varios artículos publicados o en proceso de publicación. Hay que destacar también que CoRISpe colabora desde sus inicios con varias cohortes europeas, como *the European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration* (EPPICC), *the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe* (COHERE) y *the Pediatric European Network for Treatment of AIDS* (PENTA).

### 3. Artículo 1

CoRISpe representa un enfoque novedoso en la investigación por el VIH, que puede ser de interés no sólo para los equipos de investigación básica y clínica que trabajan con el VIH, sino también para grupos que intentan establecer grandes redes de investigación para problemas clínicos específicos. También representa un modelo para fomentar la investigación cooperativa.

El objetivo principal de este artículo ha sido describir la estructura de CoRISpe, su misión y su funcionamiento. En la época actual, el desarrollo de la medicina personalizada conlleva un aumento de la importancia de las bases de datos y de los biobancos. En los próximos años, estas estructuras permitirán la realización de un número elevado de investigaciones en la mayoría de los campos científicos. La base de datos de CoRISpe y las muestras almacenadas en el BioBanco Español Pediátrico de VIH serán necesarios para llevar a cabo estudios de investigación de alta calidad y gran impacto.



---

## **4 Artículo 2**

**Nuevos diagnósticos de infección por el VIH entre los años 2004 y 2013 en la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe)**

### **Introducción**

Aproximadamente, hay 35 millones de personas en todo el mundo infectadas por el VIH, y en 2013 se produjeron 2.1 millones de nuevas infecciones (124). La mayoría de las personas VIH<sup>+</sup> viven en África subsahariana y adquirieron la infección por vía sexual. Sin embargo, sólo se informaron 29 157 nuevas infecciones en 30 países de la Unión Europea, de las que 3278 se produjeron en España (61, 125). Debido a la implementación de PMTCT desde el año 1994 y al uso de TARc desde el año 1996, la infección por transmisión vertical del VIH ha disminuido a un 1-2% en los recién nacidos de PAI, como es el caso de España (29, 36-37, 65, 73-74, 126-127). En 2007, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España (MSCBS) recomendó realizar la prueba del VIH a todas las mujeres embarazadas, y en 2013 las guías clínicas españolas recomendaron realizar la prueba en el primer trimestre de embarazo, y en el tercer trimestre si el resultado de la prueba anterior fue negativo (33-34). De este modo, de los 3278 nuevos diagnósticos informados en el año 2013, sólo 10 (0.3%) fueron recién nacidos infectados por el VIH por transmisión vertical (61).

La vigilancia epidemiológica del VIH en España se basa en 2 sistemas: el Registro Nacional de casos de SIDA, que incluye todos los casos de SIDA desde el inicio de la epidemia del VIH (1981) registrados por las CCAA, y el SINIVIH, que incluye los nuevos diagnósticos de VIH registrados en los sistemas de vigilancia de la CCAA desde el año 2000 (61). El SINIVIH recoge datos epidemiológicos, clínicos e inmunológicos de los niños VIH<sup>+</sup> en el momento del diagnóstico, pero no tiene datos que permitan describir la evolución de la incidencia de nuevos diagnósticos en niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical.

En el año 2008 se creó, conforme a la legislación española sobre protección de datos personales, la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe), un estudio abierto, multicéntrico, retrospectivo y prospectivo, que colabora activamente con el BioBanco VIH del Hospital Gregorio Marañón (97-98, 128). Los datos disponibles en la base de datos de CoRISpe han sido fundamentales en la investigación de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical desde los primeros años de la pandemia. En la base de datos de CoRISpe están recogidos datos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos, analíticos y de tratamiento antirretroviral de niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> con seguimiento en UPVIH desde el año 2008, así como datos retrospectivos desde el año 1995 (128). El objetivo de CoRISpe es facilitar la realización de estudios de investigación de gran

#### 4. Artículo 2

calidad en el ámbito de la infección por el VIH pediátrico. Hasta diciembre del año 2013, CoRISpe incluía datos de 1079 niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> de 56 hospitales de 16 CCAA, representando casi la totalidad del territorio geográfico de España. Los datos recogidos han permitido la publicación de varios artículos, con interesantes resultados. Además, CoRISpe colabora desde sus inicios con varias cohortes europeas, entre ellas, EPPICC, COHERE y PENTA.

El objetivo principal ha sido describir las características de los niños incluidos en CoRISpe, diagnosticados de infección por el VIH entre los años 2004 y 2013, y la tendencia en las tasas de nuevos diagnósticos de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical en ese período de tiempo. Los objetivos específicos han sido: describir el mecanismo de transmisión de los nuevos diagnósticos de VIH en niños y adolescentes en España; describir la tendencia epidemiológica en las tasas de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical diagnosticados en España, totales y estratificadas por el origen de los niños; analizar las diferencias clínicas, inmunológicas y virológicas en los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical, según su origen (niños nacidos en España y niños inmigrantes); y describir las características del embarazo, profilaxis en el parto y en los recién nacidos, de las madres de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España, según el origen de las madres (madres nacidas en España y madres inmigrantes).

#### **Pacientes y métodos**

##### ***Selección de pacientes***

Se seleccionaron los niños VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe, diagnosticados en España entre enero del año 2004 y diciembre del año 2013, con edades comprendidas entre 0 y 18 años. Se excluyeron los niños VIH<sup>+</sup> diagnosticados en otros países antes de llegar a España. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes o de sus padres/tutores, y la aprobación de los CEIm de los hospitales participantes.

##### ***Descripción de los nuevos diagnósticos de VIH en niños y análisis de los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical***

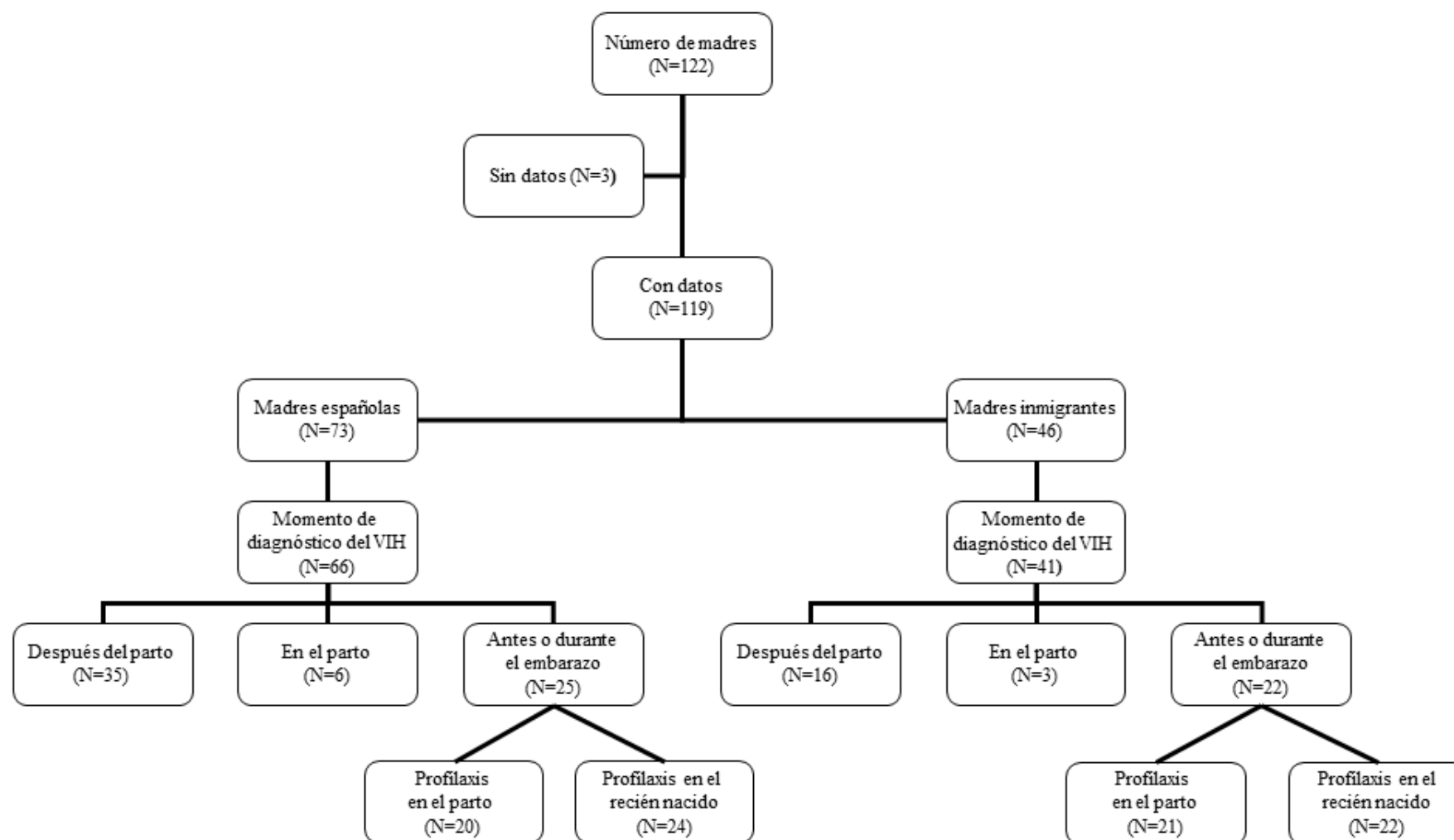
Se recogieron los siguientes datos de los niños en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH: epidemiológicos (país de nacimiento, sexo, fecha de nacimiento y de diagnóstico), clínicos (estadio clínico según las guías de los CDC), inmunológicos (%CD4 y CD4/mm<sup>3</sup>) y virológicos (CV en copias/ml).

##### ***Cálculo de las tasas del VIH pediátrico en la población***

De los niños y adolescentes incluidos en el estudio, se seleccionaron los que contrajeron la infección por el VIH por transmisión vertical. Para calcular las tasas, se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística de España las proyecciones de población para el 1 de julio de cada año, utilizando la población general de cada año como denominador. La tasa total de nuevos diagnósticos entre los años 2004 y 2013 se calculó dividiendo el número de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical entre la suma de la población correspondiente, por cada año del período de estudio (número de casos/ 100 000 habitantes). Se calcularon también las tasas por origen (niños nacidos en España y niños inmigrantes), poniendo como denominador la población correspondiente por cada año del período de estudio.

##### ***Características de las madres de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical***

Se analizaron los datos de las madres de los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España. Se excluyeron del análisis los niños inmigrantes. Se analizaron los siguientes datos de las madres: vía de transmisión del VIH, momento de diagnóstico (antes del embarazo, durante el embarazo, en el momento del parto o después del parto), TARc recibido durante el embarazo, CV en el momento del parto, modo de parto, profilaxis recibida por la madre en el parto, edad gestacional de los recién nacidos y lactancia materna. Las madres diagnosticadas después del parto o 14 días antes del mismo se consideraron diagnósticos tardíos. Los resultados se estratificaron por el origen de las madres (madres nacidas en España y madres inmigrantes) (Figura 4). La CV inferior a 50 copias/mL se consideró indetectable.



**Figura 4. Características de las madres de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical.** Abreviaturas: VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

### ***Análisis estadístico***

Los resultados de variables cualitativas se expresaron como proporciones, mientras que los resultados de variables cuantitativas se expresaron como medianas y rangos intercuartílicos (RIC). No se realizaron pruebas de contraste de hipótesis porque los datos recogidos se consideraron poblacionales.

### **Resultados**

#### ***Descripción de los nuevos diagnósticos de VIH en niños y adolescentes***

Entre los años 2004 y 2013 se observaron 285 nuevos casos de niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> en hospitales participantes en CoRISpe. De ellos, se excluyeron 51 niños porque fueron diagnosticados de infección por el VIH en otros países antes de llegar a España. Se excluyeron también 16 niños que fueron diagnosticados en CCAA o provincias sin hospitales participantes en CoRISpe, o fueron seguidos por primera vez en hospitales no participantes en CoRISpe. De los 218 niños incluidos, 182 (83.5%) contrajeron la infección por el VIH por transmisión vertical, 9 (4.1%) por transfusión sanguínea, 9 (4.1%) por vía sexual, y en 18 (7.4%) la vía de transmisión fue desconocida. De estos 18 niños, 7 madres (3.2%) eran VIH<sup>-</sup> y en 11 de las madres se desconocía el estado serológico del VIH. Los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical se diagnosticaron a una edad más temprana que los niños VIH<sup>+</sup> por otras vías de transmisión. Todos los niños VIH<sup>+</sup> por transfusión sanguínea o con vía de transmisión desconocida (con estado serológico de la madre desconocido para el VIH) eran inmigrantes, principalmente de África subsahariana (8 de 9 [88.9%] y 9 de 11 [81.8%], respectivamente), y América Latina (1 de 9 [11.1%] y 1 de 11 [9.1%]), respectivamente). Los niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> por vía sexual provenían principalmente de América Latina (6 de 9 [66.7%]). Los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical tenían valores de %CD4 y CD4/mm<sup>3</sup> más altos que los niños VIH<sup>+</sup> por otras vías de transmisión (Tabla 3). De los 218 niños VIH<sup>+</sup>, cuatro fallecieron, tres de ellos con 1, 5 y 7 meses de vida, con diagnóstico VIH<sup>+</sup> antes del fallecimiento, y el último con 7 meses de vida, con diagnóstico VIH<sup>+</sup> post-mortem. De los 4 niños fallecidos, 3 contrajeron la infección por el VIH por transmisión vertical y en el último no se pudo averiguar la vía de transmisión del VIH. Los tres niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical fallecieron de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, mientras que el último falleció por hipertensión pulmonar secundaria al VIH.

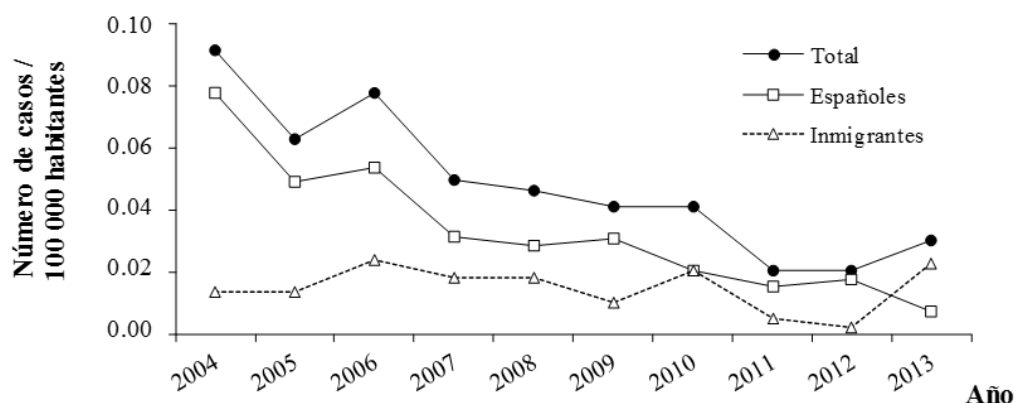
**Tabla 3.- Características demográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH<sup>+</sup> diagnosticados entre los años 2004 y 2013 en CoRISpe, por vía de transmisión.**

	Vertical	Transfusional	Sexual	Desconocido (madre VIH <sup>+</sup> )	Desconocido (situación VIH de la madre desconocida)
	N=182	N=9	N=9	N=7	N=11
<b>Edad (años), Mediana (RIC)</b>	1.1 (0.2-3.9)	4.6 (4.2-6.4)	16.4 (15.5-16.6)	10.9 (9.9-12)	9 (6.5-12.2)
<b>Sexo, N (%)</b>					
Varón	86 (47.3)	7 (77.8)	3 (33.3)	6 (85.7)	5 (45.5)
Mujer	96 (52.7)	2 (22.2)	6 (66.6)	1 (14.3)	6 (54.5)
<b>Nacido en España, N (%)</b>					
Sí	125 (68.7)	0 (0)	3 (33.3)	5 (71.4)	0 (0)
No	57 (31.3)	9 (100)	6 (66.7)	2 (28.6)	11 (100)
<b>Estadio CDC, N (%)</b>					
N-A	115 (63.2)	4 (44.4)	7 (77.7)	1 (14.3)	5 (45.5)
B	35 (19.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (28.6)	4 (36.3)
C	31 (17)	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (57.1)	2 (18.2)
Desconocido	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Estadio inmunológico, N (%)</b>					
1	69 (37.9)	2 (22.2)	4 (44.4)	1 (14.3)	4 (36.3)
2	58 (31.9)	2 (22.2)	4 (44.4)	1 (14.3)	1 (9.1)
3	48 (26.4)	5 (55.6)	1 (11.1)	5 (71.4)	6 (54.5)
Desconocido	7 (3.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
<b>%CD4, Mediana (RIC)</b>	24.1 (15-37)	8 (5.3-16)	27 (18-29)	9 (1.7-12.9)	11 (8.5-22)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Mediana (RIC)</b>	965 (472-2124)	187 (71-697)	472 (368-675)	148 (23-270)	296 (121-739)
<b>Log. carga viral, Mediana (RIC)</b>	5.1 (4.5-5.7)	5.4 (4.4-6.1)	4.3 (4.1-4.9)	4.7 (4.4-4.9)	5.4 (5.2-5.8)

Abreviaturas: RIC: Rango intercuartílico; CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; %CD4: porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>: recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; Log.: logaritmo.

***Cálculo de las tasas de VIH pediátrico en la población***

Se observó un descenso en la tasa de nuevos diagnósticos de la infección por el VIH por transmisión vertical por 100 000 habitantes, de 0.09 en el año 2004 a 0.03 en el año 2013. Después de estratificar las tasas según el origen de los niños, se observó que la tasa de niños nacidos en España disminuyó de 0.08 en el año 2004 a 0.01 en el año 2013, mientras que la tasa de niños inmigrantes se mantuvo estable, de 0.01 en el año 2004 a 0.02 en el año 2013. De hecho, en 2013, por primera vez, la tasa de niños inmigrantes fue superior a la de los niños nacidos en España (Figura 5).



**Figura 5. Tasas de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en España, por año.**

***Análisis de los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical***

De los 182 niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical, 125 (68.7%) nacieron en España y 57 (31.3%) eran inmigrantes. De ellos, la mayoría procedían de África subsahariana (41 de 57 [71.9%]), pero también hubo casos procedentes de Europa (6 de 57 [10.5%]), América Latina (5 de 57 [8.8%]), África del Norte (3 de 57 [5.3%]) y Asia (2 de 57 [3.5%]). Los niños inmigrantes tenían más edad en el momento de diagnóstico que los niños nacidos en España (mediana de edad de 4 años y 0.4 años, respectivamente), tenían valores más bajos de CD4/mm<sup>3</sup> y %CD4 (614 [18%] y 1433 [31.9%]) y estaban en peor situación clínica (54.4% y 28% con estadios CDC B y C) e inmunológica (82.5% y 47.2% con estadios inmunológicos 2 y 3). Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a CV entre los niños nacidos en España y los niños inmigrantes (Tabla 4).



#### 4. Artículo 2

**Tabla 4.- Características demográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical diagnosticados entre los años 2004 y 2013 en CoRISpe, por origen.**

	Nacidos en España	Inmigrantes
	N=125	N=57
<b>Edad (años), Mediana (RIC)</b>	0.4 (0.1-2)	4 (2.2-6.9)
<b>Sexo, N (%)</b>		
Varón	57 (45.6)	29 (50.9)
Mujer	68 (54.4)	28 (49.1)
<b>Estadio CDC, N (%)</b>		
N-A	89 (71.2)	26 (45.6)
B	20 (16)	15 (26.3)
C	15 (12)	16 (28.1)
Desconocido	1 (0.8)	0 (0)
<b>Estadio inmunológico, N (%)</b>		
1	60 (48)	9 (15.8)
2	31 (24.8)	27 (47.4)
3	28 (22.4)	20 (35.1)
Desconocido	6 (4.8)	1 (1.8)
<b>%CD4, Mediana (RIC)</b>	31.9 (20-43)	18 (11.5-24.2)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Mediana (RIC)</b>	1433 (620-2408)	614 (315-1146)
<b>Log. carga viral, Mediana (RIC)</b>	5.2 (4.5-5.8)	5 (4.5-5.6)

Abreviaturas: RIC: Rango intercuartílico; CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades; %CD4: porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>: recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; Log: logaritmo.

#### *Características de las madres de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical*

Se analizaron datos de 122 madres, que tuvieron 125 niños VIH<sup>+</sup> nacidos en España (Figura 4). Se obtuvieron datos del embarazo, parto y profilaxis de 119 madres, aunque en varios casos la información estaba incompleta. De las 119 madres, 73 (61.3%) eran españolas y 46 (38.7%) inmigrantes. De las 46 madres inmigrantes, 25 procedían de África subsahariana (54.3%), 9 de América Latina (19.6%), 5 de Europa del este (10.9%), 4 de África del norte (8.7%) y 3 de Europa occidental (6.5%). La proporción de madres españolas fue mayor en el período 2004-2008 (59 de 85 [69.4%]) que en el período 2009-2013 (14 de 34 [41.2%]).

De las 119 madres, se obtuvo la vía de transmisión del VIH en 75 (63%), 50 españolas y 25 inmigrantes. De las 50 madres españolas, 28 (56%) contrajeron la infección por el VIH por vía sexual y 21 (42%) por vía parenteral. Se observó una mayor proporción de madres infectadas por vía parenteral en el período 2004-2008 (19 de 21 [90.5%]) comparado con el período 2009-2013 (2 de 21 [9.5%]). Todas las madres inmigrantes contrajeron la infección por el VIH por vía sexual.

#### 4. Artículo 2

De las 119 madres, se recogieron datos del momento de diagnóstico de VIH en 107 (89.9%), 66 españolas y 41 inmigrantes. De las 107 madres, 30 (28%) se diagnosticaron antes del embarazo, 17 (15.9%) durante el embarazo, 9 (8.4%) en el momento del parto y 51 (47.7%) después del parto. Se observó una mayor proporción de diagnósticos tardíos en madres españolas, en comparación con madres inmigrantes (62.1% y 46.3%, respectivamente). El número de diagnósticos tardíos fue mayor en el período 2004-2008 (45 de 60 [75%]), la mayoría en madres españolas (33 de 45 [73.3%]), en comparación con el período 2009-2013 (15 de 60 [25%]). De las 9 madres diagnosticadas en el momento del parto, dos (22.2%) tuvieron parto por cesárea. Dos de estas 9 madres (22.2%) recibieron profilaxis en el momento del parto y 7 de los 9 niños recién nacidos de estas madres (77.8%) recibieron profilaxis posparto con AZT, 3TC y nevirapina (NVP).

De las 47 madres diagnosticadas antes o durante el embarazo, se recogieron datos de TARc en 44, y 26 de ellas (59.1%) recibieron TARc durante el embarazo. De estas 47 madres, en 41 se supo si recibieron profilaxis en el momento del parto, y 34 de estas 41 madres (82.9%) la recibieron. Respecto al procedimiento del parto, se obtuvo este dato en las 47 madres diagnosticadas antes o durante el embarazo, y en 31 de ellas (56%) el parto fue por cesárea. Por último, en 46 de estas 47 madres se supo si los recién nacidos recibieron profilaxis posparto, y 43 de ellos (93.5%) la recibieron. En estos recién nacidos, 13 (30.2%) recibieron profilaxis con AZT y 28 (65.1%) recibieron profilaxis con AZT y 3TC o AZT y NVP. No se obtuvo este dato en dos de los recién nacidos.

De las 56 madres diagnosticadas por infección por el VIH antes del embarazo, durante el embarazo o en el momento del parto, en 21 se obtuvo el dato de CV en el momento del parto, y sólo una de ellas tenía CV indetectable. En este caso, se utilizó una ventosa por succión en el momento del parto, y el recién nacido recibió profilaxis posparto con AZT. Sin embargo, aunque algunas pruebas de CV fueron negativas, el niño fue diagnosticado finalmente de infección por el VIH. No se observaron diferencias entre las madres españolas y las madres inmigrantes respecto al procedimiento del parto, profilaxis recibida por la madre en el momento del parto, edad gestacional en el recién nacido o lactancia materna recibida (Tabla 5).

**Tabla 5. Factores de riesgo y características obstétricas de las madres de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España, por año de diagnóstico del VIH de los niños y el origen de las madres.**

	Año de diagnóstico de VIH de los niños				
	2004-2008		2009-2013		Total
	Españolas	Inmigrantes	Españolas	Inmigrantes	
<b>Vía de transmisión del VIH de la madre, N (%)</b>	N=40	N=12	N=10	N=13	N=75
UDVP	19 (47.5)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	21 (28)
Sexual	20 (50)	12 (100)	8 (80)	13 (100)	53 (70.7)
Transfusión	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
<b>Diagnóstico de VIH de la madre, N (%) *</b>	N=53	N=23	N=13	N=18	N=107
Antes del embarazo	15 (28.3)	5 (21.7)	5 (38.5)	5 (27.8)	30 (28)
Durante el embarazo	5 (9.4)	6 (26.1)	0 (0)	6 (33.3)	17 (15.9)
En el parto	5 (9.4)	2 (8.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	9 (8.4)
Después del parto	28 (52.8)	10 (43.5)	7 (53.8)	6 (33.3)	51 (47.7)
<b>TARc de la madre durante el embarazo, N (%) **</b>	N=17	N=11	N=5	N=11	N=44
Sí	8 (47.1)	9 (81.8)	4 (80)	5 (45.5)	26 (59.1)
No	9 (52.9)	2 (18.2)	1 (20)	6 (54.5)	18 (40.9)
<b>CV de la madre en el parto, N (%) ***</b>	N=5	N=7	N=3	N=6	N=21
Detectable	5 (100)	7 (100)	2 (66.7)	6 (100)	20 (95.2)
Indetectable	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (4.8)
<b>Tipo de parto, N (%) **</b>	N=20	N=11	N=5	N=11	N=47
Vaginal	9 (45)	3 (27.3)	1(20)	3 (27.3)	16 (34)
Cesárea	11 (55)	8 (72.7)	4 (80)	8 (72.7)	31 (56)
<b>Profilaxis en el parto, N (%) **</b>	N=15	N=11	N=5	N=10	N=41
Sí	13 (86.7)	9 (81.8)	5 (100)	7 (70)	34 (82.9)
No	2 (13.3)	2 (18.2)	0 (0)	3 (30)	7 (17.1)
<b>Profilaxis en el recién nacido, N (%) **</b>	N=19	N=11	N=5	N=11	N=46
Sí	17 (89.5)	11 (100)	5 (100)	10 (90.9)	43 (93.5)
No	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	3 (6.5)
<b>Edad gestacional, N (%) *</b>	N=44	N=22	N=13	N=18	N=97
Normal	27 (61.4)	16 (72.7)	11 (84.6)	13 (72.2)	67 (69.1)
Pretérmino	17 (38.6)	6 (27.3)	2 (15.4)	5 (27.8)	30 (30.9)

**Tabla 5 (continúa)**

	Año de diagnóstico de VIH de los niños				
	2004-2008		2009-2013		Total
	Españolas	Inmigrantes	Españolas	Inmigrantes	
<b>Lactancia materna, N (%) *</b>	N=54	N=22	N=12	N=19	N=107
Sí	23 (42.6)	7 (31.8)	6 (50)	8 (81.2)	44 (41.1)
No	31 (57.4)	15 (68.2)	6 (50)	11 (18.8)	63 (58.9)

\* Todas las madres; \*\*Madres diagnosticadas antes o durante el embarazo; \*\*\* Madres diagnosticadas antes o durante el embarazo o en el parto

Abreviaturas: CV: carga viral de VIH; UDVP: usuarias de drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARc: terapia antirretroviral combinada de gran actividad

### **Discusión**

Se presenta el primer estudio que describe las características de los nuevos diagnósticos pediátricos de la infección por el VIH en España. En este estudio, que incluye datos desde el año 2004, se incluyeron 182 niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical, de los que 125 (68.7%) nacieron en España, aunque el número de diagnósticos de infección por el VIH en niños españoles descendió a lo largo del período de estudio. De los 182 niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical, 57 (31.3%) eran inmigrantes y fueron diagnosticados en España. Estos resultados coinciden con los observados en otras cohortes europeas (53). Los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical tenían valores más altos de %CD4 y CD4/mm<sup>3</sup> en el momento del diagnóstico que los niños que contrajeron la infección por el VIH por otras vías de transmisión. Cuando un niño es diagnosticado por el VIH, comienza a tomar TARc, según su situación clínica, inmunológica y virológica (129-131). En este estudio, los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> tenían más edad en el momento del diagnóstico que los niños españoles y, por tanto, presentaban valores más bajos de %CD4 y CD4/mm<sup>3</sup> y una fase más avanzada de la infección. Los niños VIH<sup>+</sup> no diagnosticados, tanto inmigrantes como españoles, tienen una progresión clínica que sigue el curso natural de la infección por el VIH, con disminución gradual de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (129). Por tanto, es esencial diagnosticar a los niños tan pronto como sea posible, para que puedan comenzar el TARc de acuerdo con las guías clínicas (61).

En este estudio hemos observado una disminución en la tasa de nuevos diagnósticos de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical en España, desde los años 2004 a 2013. Esta disminución podría estar influenciada por el descenso de la natalidad en España. Sin embargo, la tasa de diagnósticos en niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> se mantuvo estable a lo largo del período de estudio y fue inferior a la de los niños españoles, excepto en el año 2013, que fue más alta. Se debería ofrecer la prueba del VIH a los niños inmigrantes procedentes de países con alta prevalencia de infecciones por el VIH, en el momento de su llegada o tan pronto como sea posible. De esta manera, se evitarían retrasos en el diagnóstico de la infección por el VIH y la progresión de la enfermedad (124).

De las 75 madres en las que se pudo obtener la vía de transmisión del VIH, 50 eran españolas, y 21 de ellas (42%) se habían infectado por vía parenteral, mientras que 28 lo fueron por contacto sexual. Sin embargo, las 25 madres inmigrantes se infectaron por vía sexual. Se observaron cambios desde el año 2004 hasta el 2013 en el mecanismo de

#### 4. Artículo 2

infección de las madres españolas: en el período 2004-2008 hubo más madres infectadas por vía parenteral que en el período 2009-2013, en el que hubo más madres infectadas por vía sexual. En cuanto al descenso en los últimos diez años en el número de nuevos diagnósticos de la infección VIH en España por vía parenteral, las madres VIH<sup>+</sup> por vía parenteral de este estudio posiblemente contrajeron la infección por el VIH en años anteriores a los comprendidos en nuestro período de estudio (61).

Curiosamente, más del 50% de las madres fueron diagnosticadas VIH<sup>+</sup> en el momento del parto o después del mismo, según los datos de los años del 2004 al 2008. Es importante tener en cuenta que, hasta el año 2007, los médicos no solicitaban de forma rutinaria la prueba del VIH a las mujeres embarazadas y, por lo tanto, no era posible conocer su estado serológico del VIH. En la actualidad la prueba del VIH forma parte del control de la embarazada y debe realizarse a toda mujer gestante al comienzo del embarazo y durante el mismo (132-136). De este modo, se ha reducido el riesgo de transmisión vertical del VIH debido al TARc y a la indetectabilidad de la CV desde las primeras etapas de embarazo (81, 137-140).

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, algunos hospitales y UPVIH no participan en CoRISpe, y por lo tanto no pudieron enviar datos para el estudio. Por otro lado, tampoco se ha podido contactar con algunos pediatras que hacen el seguimiento a los niños VIH<sup>+</sup>. Sin embargo, debido al número elevado de hospitales participantes en CoRISpe, que representan 16 de las 17 CCAA de España, suponemos que la falta de inclusión de los niños de los hospitales no participantes en CoRISpe seguramente no afectó a nuestros resultados. La base de datos de CoRISpe contiene datos, de 2004 a 2013, de aproximadamente el 90% de los niños VIH<sup>+</sup> de España.

En segundo lugar, no existe una cohorte de madres VIH<sup>+</sup> con cobertura total del territorio español. Por lo tanto, no sabemos si la disminución en la tasa de niños nacidos en España entre los años 2004 y 2013 puede estar relacionada con una disminución en el número de embarazos en España de madres VIH<sup>+</sup>. Sin embargo, observamos un descenso en el número de madres diagnosticadas en el momento del parto o después del mismo a lo largo del período de estudio. Este descenso se debe probablemente a la administración de la prueba del VIH a todas las mujeres embarazadas, de acuerdo con las recomendaciones del MSCBS y de las guías clínicas. De este modo, las madres VIH<sup>+</sup> tuvieron acceso a las PMTCT y se pudieron evitar nuevas infecciones por el VIH en recién nacidos.

#### 4. Artículo 2

En tercer lugar, no se pudieron obtener los datos de algunas madres de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical, sobre todo CV de la madre en el momento más cercano al parto, debido a que algunos niños nacieron en un hospital y después fueron diagnosticados de VIH en otro hospital distinto. Sin embargo, de las 21 madres con datos disponibles, sólo una (4.8%) tenía CV indetectable en el momento del parto. Aunque este niño pudo haberse infectado durante el embarazo, seguramente la infección ocurrió en el momento del parto, debido al uso de una ventosa durante el desarrollo del mismo. Aunque el control de la CV sea óptimo, en caso de necesitar un parto instrumental, deberían tomarse todas las precauciones y seguirse las recomendaciones de las guías clínicas. Si las madres tienen CV detectable durante el embarazo, debe utilizarse más de un fármaco en la profilaxis posparto para el recién nacido, tal y como establece el protocolo.

En conclusión, la tasa de nuevos diagnósticos en niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical disminuyó significativamente desde el año 2004 hasta el año 2013, de 0.09 a 0.03 casos/100 000 habitantes. La mejora en el acceso a las PMTCT ha dado lugar a una disminución de las nuevas infecciones en niños españoles. Dada la rápida progresión de la infección por el VIH en la edad pediátrica, debería realizarse el test del VIH a los niños inmigrantes procedentes de zonas con alta endemia del VIH.

.

---

## **5 Artículo 3**

**Cambios sociodemográficos y tendencias en las tasas de nuevos diagnósticos y de la transmisión vertical del VIH en España, desde el año 1997 hasta el año 2015**



### **Introducción**

En los PAI la infección por el VIH por transmisión vertical en recién nacidos ha disminuido por debajo del 2%, debido a la implementación de PMTCT y al uso de TARc (29, 35-36, 53). Sin embargo, los datos relativos a cambios sociodemográficos y tendencias en las tasas de la infección por el VIH por transmisión vertical en España, en la era del TARc, no se han obtenido con datos nacionales, sino mediante estudios de cohortes locales (67, 80-83). El SINIVIH recoge datos epidemiológicos, clínicos e inmunológicos de los nuevos diagnósticos del VIH desde el año 2000, pero su implementación fue progresiva y no cubrió la totalidad de la población española hasta el año 2013 (61).

Nuestros objetivos han sido los siguientes: 1) estudiar los cambios sociodemográficos en niños y adolescentes infectados por el VIH y diagnosticados en España; 2) Estudiar los cambios sociodemográficos en niños nacidos en España infectados por el VIH por transmisión vertical y en sus madres; 3) Estimar la tasa de nuevos diagnósticos de la infección por el VIH por transmisión vertical en España; 4) Estimar la tasa de transmisión vertical del VIH en España desde el año 1997 hasta el año 2015.

### **Materiales y métodos**

#### ***Fuentes de datos***

#### ***CoRISpe, la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría***

La Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría (CoRISpe) es una cohorte abierta, multicéntrica, retrospectiva y prospectiva, que colabora con el BioBanco de VIH del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Se creó en el año 2008, conforme a la Ley Española de Protección de Datos Personales (97, 128). En CoRISpe se incluyen datos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, virológicos, analíticos y de fármacos antirretrovirales de forma retrospectiva desde el año 1995 y de forma prospectiva desde el año 2008, e incluye niños y adolescentes con edades comprendidas entre 0 y 18 años, seguidos en UPVIH. A fecha 31 de diciembre de 2017 CoRISpe tenía incluidos datos de 1335 niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> de 63 hospitales españoles, pertenecientes a 17 CCAA. Estos datos han permitido obtener resultados relevantes sobre las características y

tendencias de nuevos diagnósticos pediátricos de la infección por el VIH en España (141).

### ***Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)***

El CMBD del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios en España, facilitado por el MSCBS, es una base de datos clínica y administrativa que contiene información clínica de pacientes en el momento del alta hospitalaria. Esta base de datos tiene una cobertura estimada del 97.7% del total de ingresos en hospitales públicos y contiene, entre otros, los siguientes datos de pacientes: código de identificación encriptado, sexo, fecha de nacimiento, código postal de residencia, fecha de ingreso y de alta hospitalaria, servicio médico que atiende el ingreso y códigos de diagnóstico y procedimiento según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión, modificación clínica (CIE-9-MC), así como el motivo de alta (62,142).

### ***Declaración ética***

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y se obtuvo la aprobación de los Comités de Ética de los hospitales participantes en el grupo de trabajo de CoRISpe, incluyendo los Comités de Ética e Investigación Clínica del País Vasco, Aragón, Navarra, La Rioja, Galicia, Granada, Huelva, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Universitario Doce de Octubre, Hospital Universitario de Móstoles, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Hospital de Torrejón, Hospital Clínico San Carlos, Complejo Hospitalario de Toledo, Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Marqués de Valdecilla, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Hospital Infanta Cristina de Badajoz, Complejo Hospitalario de Cáceres, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario La Fe, Hospital General de Castellón, Hospital San Juan de Alicante, Área de Salud de Zamora, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Complejo Asistencial de León, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Complejo Hospitalario de Torrecárdenas, Hospital de Poniente, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Hospital Universitario Virgen de la Macarena y Hospital Universitario Virgen del Rocío. Se

## 5. Artículo 3

obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los padres/tutores de los niños, así como de todos los niños participantes mayores de 12 años. Respecto al CMBD, el MSCBS evaluó el protocolo del estudio y consideró que cumplía con todas las consideraciones éticas. Los datos fueron tratados con total confidencialidad, de acuerdo con la legislación vigente española.

### ***Selección de pacientes y datos***

Se seleccionaron los niños VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe diagnosticados entre el 1 de enero del año 1997 y el 31 de diciembre del año 2015. Se excluyeron los niños VIH<sup>+</sup> diagnosticados en otros países o controlados primero en UPVIH no participantes en CoRISpe.

### ***Cambios sociodemográficos en niños VIH<sup>+</sup>***

Se analizaron los siguientes datos de los niños en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH: sociodemográficos (país y fecha de nacimiento, sexo, vía de transmisión del VIH), clínicos (estadio clínico según las guías de los CDC: N-A, sin síntomas o con síntomas leves; B, con síntomas moderados; C, con síntomas graves), de comorbilidades (infecciones por el VHB y VHC), inmunológicos (CD4/mm<sup>3</sup> y %CD4) y virológicos (CV en copias/mL). Se utilizaron las siguientes categorías inmunológicas basadas en %CD4: categoría 1, sin daños (valor igual o superior a 25%); categoría 2, moderada (valor entre 15% y 24%); categoría 3, grave (valor inferior a 15%) (143). Según el año de diagnóstico del VIH se consideraron cuatro períodos calendario: período 1 (P1) de 1997 a 2000; período 2 (P2) de 2001 a 2005; período 3 (P3) de 2006 a 2010; período 4 (P4) de 2011 a 2015.

### ***Cambios sociodemográficos en niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical nacidos en España, y en sus madres***

Se seleccionaron los niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical nacidos en España. Se analizaron los siguientes datos de los niños en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH: sociodemográficos (sexo, fecha de nacimiento y diagnóstico), clínicos (estadio clínico CDC, con las mismas categorías mencionadas anteriormente: N-A, sin síntomas o con síntomas leves; B, con síntomas moderados; C, con síntomas graves), de comorbilidades (infecciones por VHB y VHC), inmunológicos (CD4/mm<sup>3</sup> y %CD4) y virológicos (CV). Se utilizaron las mismas categorías inmunológicas basadas

### 5. Artículo 3

en %CD4: categoría 1, sin daños (valor igual o superior a 25%); categoría 2, moderada (valor entre 15% y 24%); categoría 3, grave (valor inferior a 15%) (143). Según la edad de diagnóstico de la infección por el VIH, los niños se clasificaron en tres grupos: 1) <1 año, si fueron diagnosticados con <1 año de edad; 2) 1-5 años, si fueron diagnosticados entre 1 y 5 años de edad; 3) >5 años, si fueron diagnosticado con >5 años de edad.

Se analizaron los siguientes datos de las madres de estos niños: país de nacimiento, vía de transmisión del VIH y momento del diagnóstico del VIH. De acuerdo con el momento de diagnóstico del VIH, las madres fueron clasificadas en dos grupos: 1) hasta el parto, si fueron diagnosticadas antes del embarazo, durante el mismo o en el momento del parto; 2) después del parto, si fueron diagnosticadas después del parto. Según la vía de transmisión del VIH, las madres fueron clasificadas como: 1) usuarias de drogas por vía parenteral (UDVP), si tomaron drogas por vía intravenosa antes o durante el embarazo, y 2) sin historial de UDVP, si no tomaron drogas por vía intravenosa antes o durante el embarazo.

Según el año de diagnóstico del VIH de los niños, se consideraron los mismos cuatro períodos calendario mencionados anteriormente: período 1 (P1) de 1997 a 2000; período 2 (P2) de 2001 a 2005; período 3 (P3) de 2006 a 2010; período 4 (P4) de 2011 a 2015.

#### ***Estimación de la tasa de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en niños nacidos en España***

Se seleccionaron los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España. Para calcular las tasas, se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística de España las proyecciones de población para el 1 de diciembre de cada año, utilizando la población de cada año como denominador (144). Se excluyó del denominador la población de las provincias españolas sin UPVIH participando en CoRISpe y se ajustó en el denominador la población de las provincias en las que sólo algunas UPVIH participan en CoRISpe, según la proporción de niños seguidos en ellas. La tasa total de nuevos diagnósticos del VIH entre los años 1997 y 2015, por año, se calculó dividiendo el número de niños VIH<sup>+</sup> por vía de transmisión vertical entre la suma de la población correspondiente por cada año del período de estudio (número de casos/100 000 habitantes).

### ***Estimación de la tasa de transmisión vertical del VIH***

Se solicitaron todas las hospitalizaciones entre los años 1997 y 2015 codificadas en el CMBD con procedimiento de parto. Concretamente, se usaron los siguientes códigos CIE-9-MC para definir los partos: 72 (parto con fórceps, parto con ventosa y parto de nalgas); 73 (otros procedimientos que induzcan o provoquen el parto); 74 (cesárea y extirpación del feto). Se usaron los códigos postales de residencia de las mujeres gestantes para ajustar el número de partos, en las provincias que no tenían UPVIH participando en CoRISpe o en las que sólo algunas UPVIH participaban en CoRISpe. Se usaron los códigos CIE-9-MC 042 (enfermedad por VIH) y V08 (estado asintomático de la infección por VIH) para definir las mujeres gestantes VIH<sup>+</sup> (142). Se calculó el porcentaje de partos de madres VIH<sup>+</sup> respecto al total de partos, por año, dividiendo el número de partos de madres VIH<sup>+</sup> entre el total de partos.

Para estimar la tasa de transmisión vertical del VIH se seleccionaron los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical, nacidos en España desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2015, cuyas madres fueron diagnosticadas VIH<sup>+</sup> hasta el momento del parto. La tasa de transmisión vertical del VIH, por año, se calculó dividiendo el número de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical entre el número de partos de madres VIH<sup>+</sup> del CMBD.

### ***Análisis estadístico***

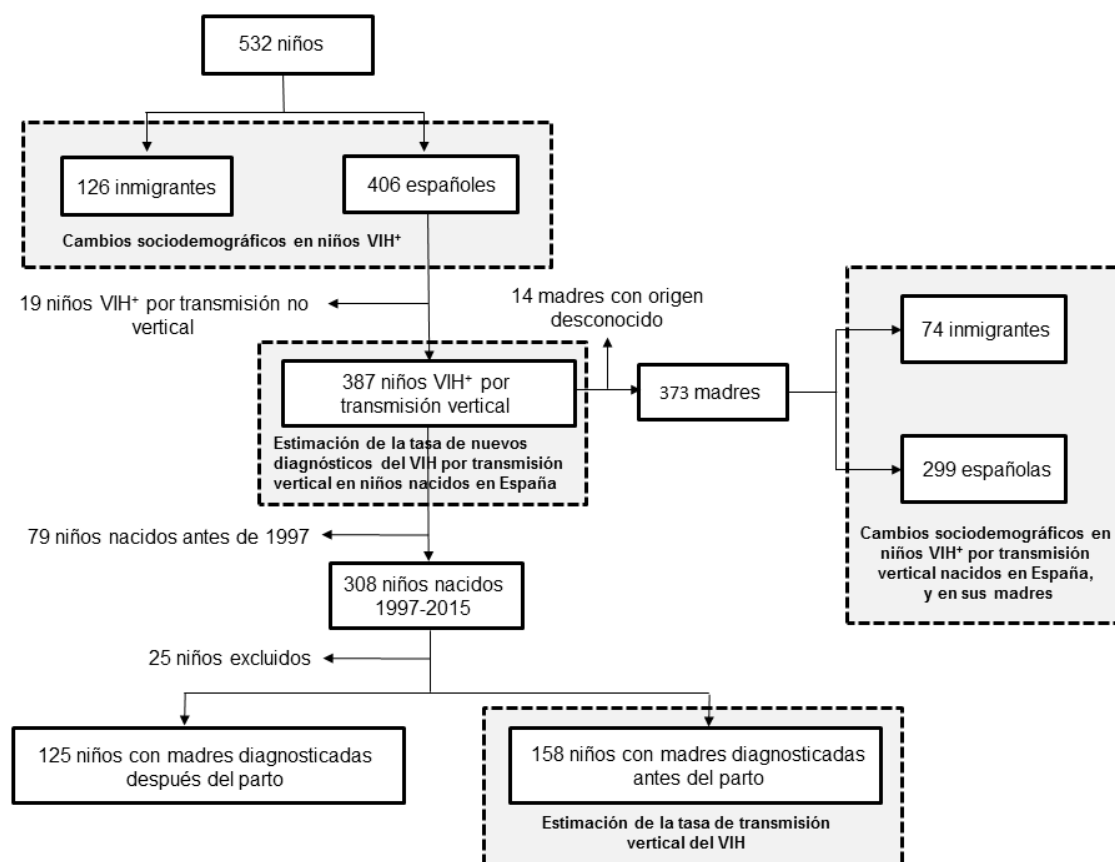
Los resultados obtenidos de variables categóricas se expresaron como proporciones, mientras que los resultados obtenidos de variables cuantitativas se expresaron como medianas y RIC.

## **Resultados**

### ***Cambios sociodemográficos en niños VIH<sup>+</sup>***

Entre los años 1997 y 2015 se observaron 624 nuevos casos de niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> en hospitales participantes en CoRISpe. De ellos, se excluyeron 77 niños que no fueron diagnosticados por el VIH en España. Otros 15 niños se excluyeron porque fueron seguidos primero en UPVIH no participantes en CoRISpe.

De los 532 niños restantes, 406 eran españoles (76.3%) y 126 inmigrantes (23.7%) (Figura 6).



**Figura 6. Diagrama de flujo para la selección de niños VIH<sup>+</sup> diagnosticados en España entre los años 1997 y 2015.**

Todos los niños se infectaron por el VIH-1, excepto un niño infectado por vía transfusional por el VIH-2, procedente de África subsahariana. Los niños inmigrantes procedían principalmente de África subsahariana (82 de 126 [65.1%]) y de América Latina (27 de 126 [21.4%]). Los niños inmigrantes tenían valores más bajos de %CD4 y CD4/mm<sup>3</sup> y estaban en peor situación clínica en el diagnóstico del VIH que los niños nacidos en España. Se observó una disminución en el número de diagnósticos del VIH a lo largo de los períodos de calendario, principalmente en niños nacidos en España, mientras que el número de niños inmigrantes aumentó desde P1 hasta P3 y disminuyó en P4 (Tabla 6).

**Tabla 6. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas de los niños VIH<sup>+</sup> al diagnóstico, según el origen de los niños.**

	<b>Espanoles</b>	<b>Inmigrantes</b>
	N=406	N=126
<b>Periodo de calendario, N (%)</b>		
1997-2000	191 (47)	12 (9.5)
2001-2005	118 (29.1)	31 (24.6)
2006-2010	73 (18)	57 (45.2)
2011-2015	24 (5.9)	26 (20.6)
<b>Sexo, N (%)</b>		
Varones	187 (46.1)	64 (50.8)
Mujeres	219 (53.9)	62 (49.2)
<b>Vía de transmisión del VIH, N (%)</b>		
Vertical	387 (95.3)	89 (70.6)
Transfusional	3 (0.7)	11 (8.7)
Sexual	6 (1.5)	10 (7.9)
Desconocida (madre VIH)	10 (2.5)	2 (1.6)
Desconocida (situación VIH madre desconocida)	0 (0)	14 (11.1)
<b>Estadio clínico CDC, N (%)</b>	N=402	N=125
N-A	267 (66.4)	61 (48.8)
B	78 (19.4)	31 (24.8)
C	57 (14.2)	33 (26.4)
<b>Coinfecciones, N (%)</b>		
VHC	12 (3)	1 (0.8)
VHB	0 (0)	9 (7.1)
<b>%CD4, Mediana (RIC)</b>	N=346	N=119
	28 (15.2-40)	17 (8.3-24.7)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Mediana (RIC)</b>	N=348	N=119
	1176 (465-2185)	547 (213-1036)
<b>Log. CV, Mediana (RIC)</b>	N=354	N=118
	5.2 (4.6-5.9)	5.1 (4.5-5.7)

Abreviaturas: RIC: Rango intercuartílico; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B; CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades; %CD4: porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>: recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; Log: logaritmo; CV: carga viral.

Trece niños VIH<sup>+</sup> tuvieron coinfección con el VHC, todos fueron niños nacidos en España excepto un niño de África subsahariana. Nueve niños tenían coinfección VIH/VHB, todos ellos procedentes de África subsahariana, excepto un niño de Europa del este (Tabla 7). Dieciséis adolescentes, ocho varones y ocho mujeres, contrajeron la infección por el VIH por vía sexual. Estos 16 adolescentes eran principalmente de América Latina (8 de 16 [50%]) y España (6 de 16 [37.5%]), con una mediana de 16.4 años de edad (RIC: 15.4-16.7), 26%CD4 (RIC: 20.5-31) y 510 CD4/mm<sup>3</sup> (RIC: 394-631) al diagnóstico. Doce de estos 16 adolescentes (75%) tenían estadio clínico CDC A, 2 (12.5%) tenían estadio clínico CDC B y 2 (12.5%) estadio clínico CDC C al

## 5. Artículo 3

diagnóstico. Tres adolescentes (18.8%) tenían  $<350$  CD4/mm<sup>3</sup> y dos de ellos tenían  $<200$  CD4/mm<sup>3</sup>.

Se observó un ligero aumento en el número de diagnósticos de infección por el VIH por vía sexual a lo largo del periodo de estudio (P1: 0 de 203 [0%]; P2: 2 de 149 [1.3%]; P3: 6 de 130 [4.6%]; P4: 8 de 50 [16%]). En la tabla 7 se describen los datos completos, según la región de origen de los niños.

**Tabla 7. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas de los niños VIH<sup>+</sup> al diagnóstico, según la región de origen de los niños.**

	<b>España</b>	<b>África subsahariana</b>	<b>América Latina</b>	<b>Otras regiones</b>
	N=406	N=82	N=27	N=17
<b>Periodo de calendario, N (%)</b>				
1997-2000	191 (47)	6 (7.3)	3 (11.1)	3 (17.6)
2001-2005	118 (29.1)	21 (25.6)	7 (25.9)	3 (17.6)
2006-2010	73 (18)	38 (46.3)	12 (44.4)	7 (41.2)
2011-2015	24 (5.9)	17 (20.7)	5 (18.5)	4 (23.5)
<b>Sexo, N (%)</b>				
Varones	187 (46.1)	42 (51.2)	13 (48.1)	9 (52.9)
Mujeres	219 (53.9)	40 (48.8)	14 (51.9)	8 (47.1)
<b>Vía de transmisión del VIH, N (%)</b>				
Vertical	387 (95.3)	61 (74.4)	14 (51.9)	14 (82.3)
Transfusional	3 (0.7)	8 (9.8)	3 (11.1)	0 (0)
Sexual	6 (1.5)	0 (0)	8 (29.6)	2 (11.8)
Desconocida (madre VIH <sup>+</sup> )	10 (2.5)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)
Desconocida (madre VIH desconocido)	0 (0)	11 (13.4)	2 (7.4)	1 (5.9)
<b>Estadío clínico CDC, N (%)</b>	N=402	N=81	N=27	N=17
N-A	267 (66.4)	37 (45.7)	16 (59.3)	8 (47.1)
B	78 (19.4)	21 (25.9)	4 (14.8)	6 (35.3)
C	57 (14.2)	23 (28.4)	7 (25.9)	3 (17.6)
<b>Coinfecciones, N (%)</b>				
VHC	12 (3)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
VHB	0 (0)	8 (9.8)	0 (0)	1 (5.9)
<b>%CD4, Mediana (RIC)</b>	N=346	N=78	N=26	N=15
	28 (15.2-40)	17.5 (9.5-24.8)	15.5 (5.2-23.8)	17 (10.5-25.5)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Mediana (RIC)</b>	N=348	N=78	N=26	N=15
	1176 (465-2185)	609 (237-1143)	389 (68-703)	379 (239-747)
<b>Log. CV, Mediana (RIC)</b>	N=353	N=77	N=26	N=15
	5.2 (4.6-5.9)	5.1 (4.4-5.6)	5.1 (4.7-5.7)	5 (4.4-5.6)

Otras regiones: Europa del este (N=6), África del norte (N=5), Europa occidental (N=3), Asia (N=3)

Abreviaturas: RIC: rango intercuartílico; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B; CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades; %CD4: porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>: recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; Log: logaritmo; CV: carga viral.



***Cambios sociodemográficos en niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España, y en sus madres***

De 406 niños nacidos en España, 387 (95.3%) habían adquirido la infección por el VIH por transmisión vertical. De ellos, se pudo obtener el origen de 373 madres, 299 españolas (80.2%) y 74 inmigrantes (19.8%) (Figura 6). Las madres inmigrantes procedían principalmente de África subsahariana (39 de 74 [52.7%]) y América Latina (19 de 74 [25.7%]). Se observó un descenso en el número de diagnósticos pediátricos del VIH a lo largo del período de estudio, principalmente en hijos de madres españolas. En cambio, el número de diagnósticos en hijos de madres inmigrantes aumentó desde P1 hasta P3, pero disminuyó en P4. Se observó un mayor porcentaje de UDVP en las madres españolas que en las madres inmigrantes (52% y 5.6%, respectivamente). Se observó también una disminución en el número de madres UDVP a lo largo de los períodos de calendario (Tabla 8).

Once de los niños estaban coinfectados por el VIH y VHC, todos hijos de madres españolas UDVP, excepto un niño cuya madre procedía de América Latina y contrajo la infección por el VIH por vía sexual. Se observó una disminución en el número de niños coinfectados por el VIH y el VHC a lo largo de los períodos de calendario, sin casos en P3 y P4. Respecto a la situación clínica e inmunológica, se observó una disminución en el número de niños con estadio clínico CDC B y C a lo largo del período de estudio, así como un ligero aumento del %CD4 (Tabla 8). En la tabla 9 se pueden consultar los datos completos, según el origen de las madres.

## 5. Artículo 3

**Tabla 8. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España y de sus madres, por período de calendario.**

	1997- 2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015
	N=174	N=115	N=65	N=19
<b>Origen (madres), N (%)</b>				
Españolas	163 (93.7)	95 (82.6)	32 (49.2)	9 (47.4)
Inmigrantes	11 (6.3)	20 (17.4)	33 (50.8)	10 (52.6)
<b>Período diagnóstico (madres), N (%)</b>				
Hasta el parto	89 (51.1)	47 (40.9)	36 (55.4)	10 (52.6)
Después del parto	85 (48.9)	68 (59.1)	29 (44.6)	9 (47.4)
<b>Vía de transmisión (madres), N (%)</b>	N=163	N=110	N=61	N=18
UDVP	90 (55.2)	47 (42.7)	11 (18)	2 (11.1)
Sin historial de UDVP	73 (44.8)	63 (57.3)	50 (82)	16 (88.9)
<b>Sexo (niños), N (%)</b>				
Varón	71 (40.8)	60 (52.2)	29 (44.6)	8 (42.1)
Mujer	103 (59.2)	55 (47.8)	36 (55.4)	11 (57.9)
<b>Edad (niños), N (%)</b>				
<1 año	109 (62.6)	74 (64.3)	45 (69.2)	13 (68.4)
1-5 años	51 (29.3)	25 (21.7)	15 (23.1)	4 (21.1)
>5 años	14 (8)	16 (13.9)	5 (7.7)	2 (10.5)
<b>Coinfecciones (niños), N (%)</b>				
VHC	9 (5.2)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)
VHB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Estadio CDC (niños), N (%)</b>	N=169	N=113	N=65	N=19
N-A	87 (51.4)	71 (62.8)	47 (72.3)	17 (89.5)
B	41 (24.3)	26 (23)	9 (13.8)	1 (5.3)
C	41 (24.3)	16 (14.2)	9 (13.8)	1 (5.3)
<b>%CD4 (niños), Mediana (RIC)</b>	N=148	N=99	N=63	N=19
	27.4 (16-36)	27 (13.9-40.5)	31.7 (21-46)	36 (27.5-44.9)
<b>CD4/mm<sup>3</sup> (niños), Mediana (RIC)</b>	N=149	N=99	N=63	N=19
	1192 (439-2126)	1145 (578-2126)	1775 (691-2963)	1489 (935-2567)
<b>Log. CV (niños), Mediana (RIC)</b>	N=153	N=99	N=63	N=18
	5.5 (4.9-6.1)	5.2 (4.7-5.7)	5.2 (4.2-5.9)	5.1 (4.5-5.7)

Abreviaturas: RIC: rango intercuartílico; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B; CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades; %CD4: porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>: recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; Log: logaritmo; CV: carga viral; UDVP: usuaria de drogas por vía parenteral.

**Tabla 9. Características sociodemográficas, clínicas, inmunológicas y virológicas al diagnóstico de los niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España y de sus madres, por origen de las madres.**

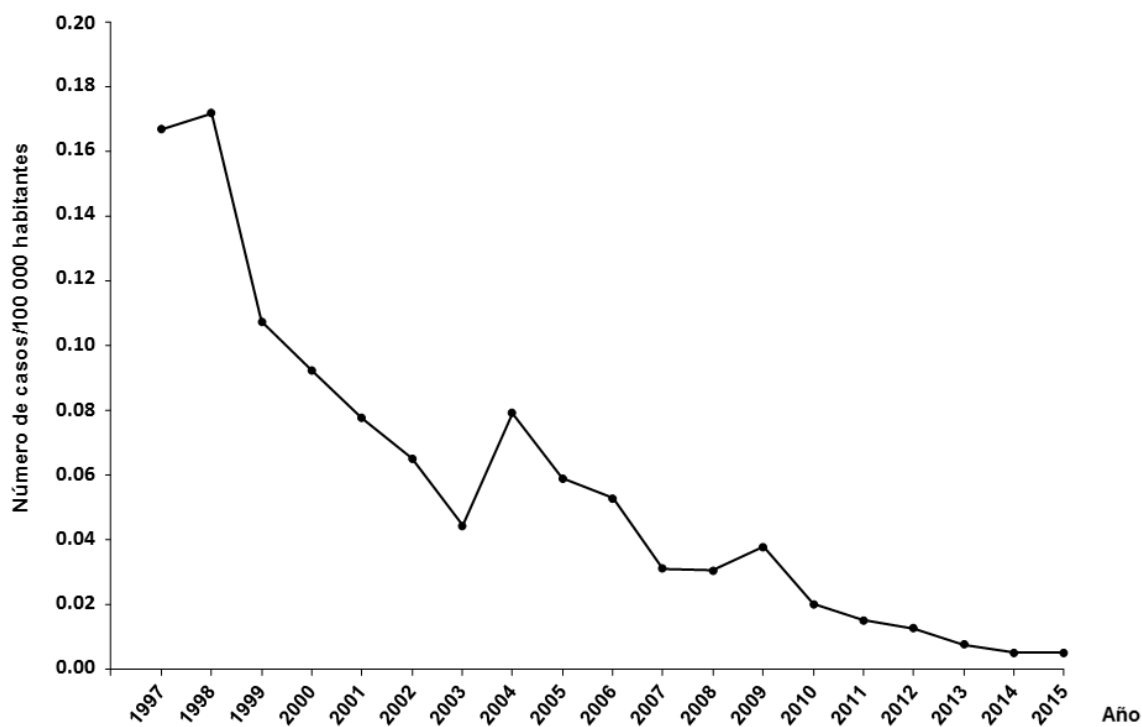
	<b>España</b>	<b>África subsahariana</b>	<b>América Latina</b>	<b>Otras regiones</b>
	N=299	N=39	N=19	N=16
<b>Periodo de calendario, N (%)</b>				
1997-2000	163 (54.5)	5 (12.8)	5 (26.3)	1 (6.3)
2001-2005	95 (31.8)	11 (28.2)	5 (26.3)	4 (25)
2006-2010	32 (10.7)	17 (43.6)	5 (26.3)	11 (68.7)
2011-2015	9 (3)	6 (15.4)	4 (21.1)	0 (0)
<b>Período diagnóstico (madres), N (%)</b>				
Hasta el parto	140 (46.8)	21 (53.8)	10 (52.6)	11 (68.7)
Después del parto	159 (53.2)	18 (46.2)	9 (47.4)	5 (31.3)
<b>Vía de transmisión (madres), N (%)</b>	N=281	N=38	N=18	N=15
UDVP	146 (52)	1 (2.6)	2 (11.1)	1 (6.7)
Sin historial de UDVP	135 (48)	37 (97.4)	16 (88.9)	14 (93.3)
<b>Sexo (niños), N (%)</b>				
Varón	139 (46.5)	15 (38.5)	4 (21.1)	10 (50)
Mujer	160 (53.5)	24 (61.5)	15 (78.9)	6 (50)
<b>Edad (niños), N (%)</b>				
<1 año	188 (62.9)	27 (69.2)	12 (63.2)	12 (83.3)
1-5 años	76 (25.4)	11 (28.2)	6 (31.6)	4 (16.7)
>5 años	35 (11.7)	1 (2.6)	1 (5.3)	0 (0)
<b>Coinfecciones (niños), N (%)</b>				
VHC	10 (3.3)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)
VHB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Estadio CDC (niños), N (%)</b>	N=295	N=39	N=19	N=16
N-A	190 (64.4)	32 (82.1)	13 (68.4)	14 (87.5)
B	60 (20.3)	3 (7.7)	3 (15.8)	1 (6.3)
C	45 (15.3)	4 (10.3)	3 (15.8)	1 (6.3)
<b>%CD4 (niños), Mediana (RIC)</b>	N=247	N=35	N=19	N=14
	27 (15-38.7)	31 (21.9-44.3)	38.3 (22-46.5)	36 (30.4-44)
<b>CD4/mm<sup>3</sup> (niños), Mediana (RIC)</b>	N=249	N=35	N=19	N=14
	1180 (465-2142)	1518 (915-2885)	1928 (638-2239)	2119 (972-3068)
<b>Log. CV (niños), Mediana (RIC)</b>	N=256	N=35	N=17	N=13
	5.4 (4.8-5.9)	4.8 (4-5.9)	5.2 (4.4-5.9)	5.7 (5.1-5.9)

Otras regiones: Europa del este (N=6), África del norte (N=6), Europa (N=4)

Abreviaturas: RIC: rango intercuartílico; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B; CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades; %CD4: porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>: recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; Log: logaritmo; CV: carga viral; UDVP: usuaria de drogas por vía parenteral.

***Estimación de la tasa de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en niños nacidos en España***

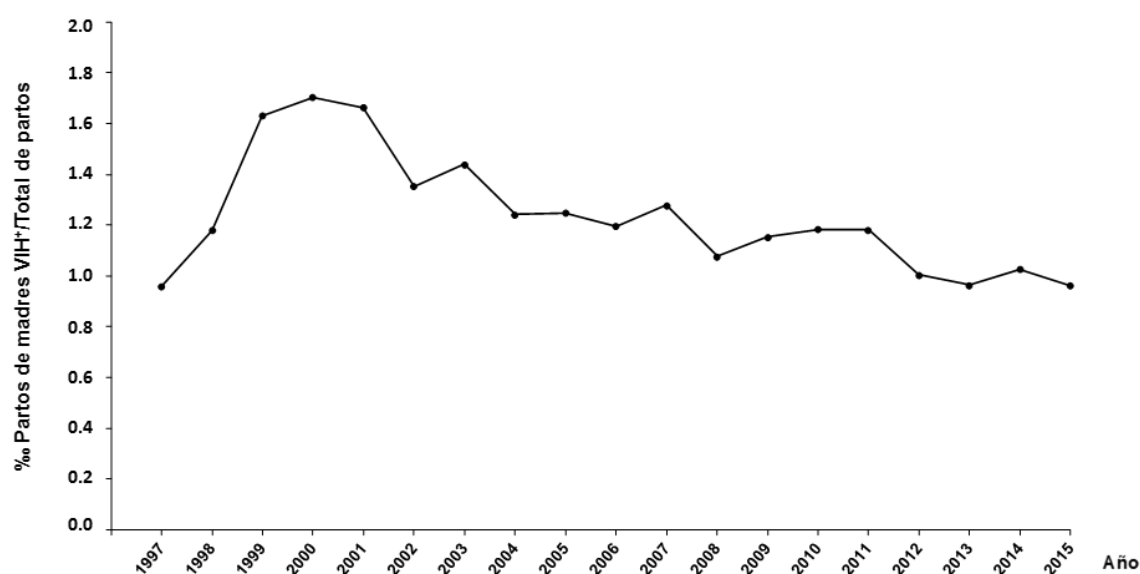
De 406 niños nacidos en España, 387 niños se infectaron por el VIH por vía vertical (Figura 6). Se observó una disminución en la tasa de nuevos diagnósticos por transmisión vertical, de 0.167 casos/100 000 habitantes en el año 1997 a 0.005 en el año 2015 (Figura 7, Tabla 10 del material suplementario).



**Figura 7. Tasa de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en niños nacidos en España entre los años 1997 y 2015.**

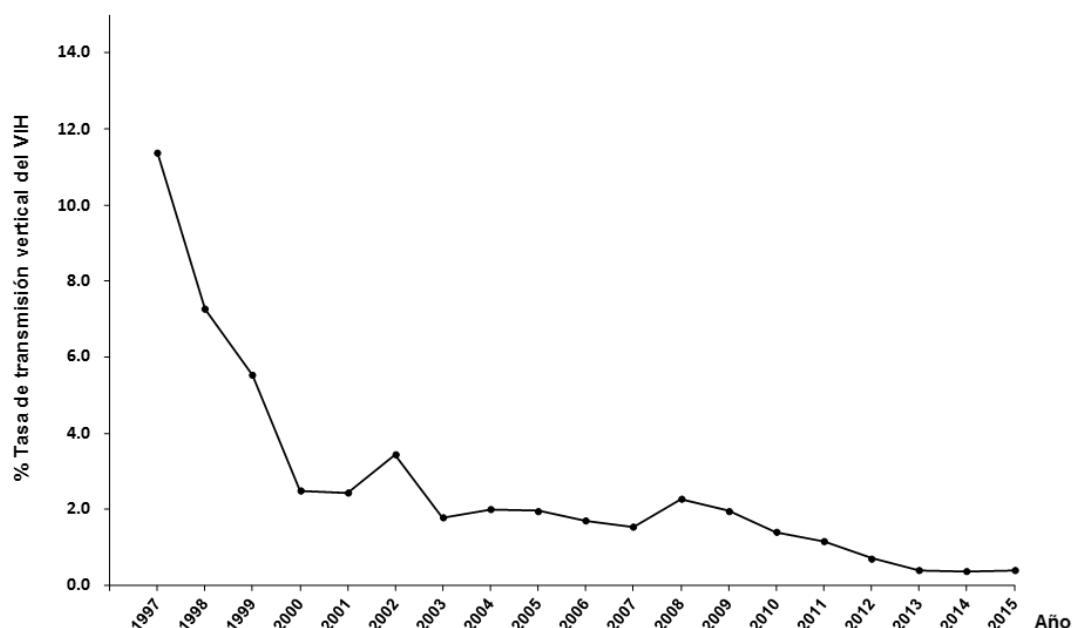
### ***Estimación de la tasa de transmisión vertical del VIH***

De los 6 441 654 partos examinados en el CMBD entre 1997 y 2015, se excluyeron 1 364 879 (21.2%) tras ajustar por los códigos postales de residencia de las madres gestantes. De los 5 076 775 partos restantes, 6328 fueron de madres VIH<sup>+</sup> (1.25‰). La proporción de partos de madres VIH<sup>+</sup> respecto al total de partos aumentó de 0.96‰ en el año 1997 a 1.7‰ en el año 2000 y disminuyó a 0.96‰ en el año 2015 (Figura 8, tabla 11 del material suplementario).



**Figura 8. Proporción de partos de madres VIH<sup>+</sup> respecto al total de partos.**

De los 387 niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España, 308 (79.6%) nacieron entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2015. De ellos, se excluyeron 25 (8.1%) tras ajustar el número de partos por los códigos postales de residencia de las madres. De los 283 niños restantes, las madres de 158 (55.8%) fueron diagnosticadas hasta el momento del parto (Figura 5). La tasa estimada de transmisión vertical del VIH en España disminuyó del 11.4% en el año 1997 al 0.4% en el año 2015 (Figura 9, Tabla 12 del material suplementario).



**Figura 9. Tasa de transmisión vertical del VIH desde el año 1997 hasta el año 2015.**

## Discusión

Este es el primer estudio a nivel nacional que muestra los cambios en las características de los niños VIH<sup>+</sup> y la tendencia de la infección por el VIH por transmisión vertical en España en la era del TARc (80-83). En este estudio se incluyeron 532 niños diagnosticados con VIH en España entre el año 1997 y el año 2015. Observamos un descenso en el número de diagnósticos del VIH a lo largo del período de estudio, principalmente en niños nacidos en España, y un aumento en el número de diagnósticos del VIH en adolescentes infectados por vía sexual. Observamos también un descenso en las tasas de nuevos diagnósticos y de transmisión vertical en niños nacidos en España.

De los 532 niños, 406 nacieron en España (73.6%) y 126 eran inmigrantes (23.7%). Los niños inmigrantes procedían principalmente de África subsahariana, como describen otros estudios realizados en Europa occidental (52-53, 56), y de América Latina. Estos niños probablemente emigraron a España con sus familias por motivos lingüísticos y culturales (145). Los niños inmigrantes tenían peor situación clínica e inmunológica al diagnóstico del VIH que los niños nacidos en España. Es esencial realizar pruebas de detección del VIH a los niños inmigrantes que proceden de países con alta prevalencia de infección por el VIH, para lograr un diagnóstico precoz e iniciar lo antes posible el TARc (36).

## 5. Artículo 3

Observamos un descenso en el número de nuevos diagnósticos desde el año 1997 al año 2015, principalmente en niños nacidos en España. Sin embargo, el número de niños inmigrantes aumentó desde el año 1997 al año 2010 y disminuyó hasta el año 2015. España fue uno de los principales destinos para inmigrantes durante la primera década de este siglo, pero la inmigración disminuyó años después, probablemente debido a la crisis económica española. De este modo, el número de diagnósticos de la infección por el VIH en niños inmigrantes creció desde el año 1997 al año 2010 y disminuyó hasta el año 2015 (146).

También es destacable el aumento en el número de diagnósticos de VIH en adolescentes por vía sexual. Los adolescentes y adultos jóvenes representan un grupo creciente de personas VIH<sup>+</sup> en todo el mundo. En el año 2017 se produjeron, aproximadamente, 590 000 nuevas infecciones por el VIH en adultos jóvenes, con edades entre los 15 y los 24 años. Un estudio reciente muestra que los adultos jóvenes en España no conocen adecuadamente las vías de transmisión del VIH (147). Algunas posibles razones podrían ser la pérdida de miedo al SIDA, motivada por la eficacia del TARc, las drogas recreativas asociadas a las relaciones sexuales o el uso de aplicaciones de teléfono móvil para buscar contactos sexuales de riesgo (148-149). Sería aconsejable realizar campañas de sensibilización dirigidas a adolescentes, para prevenir infecciones por el VIH por vía sexual (150-151).

De los 387 niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical nacidos en España, se pudo obtener el origen de 373 madres, 299 españolas (80.2%) y 74 inmigrantes (19.8%). Las madres inmigrantes procedían principalmente de África subsahariana y América Latina. Observamos un descenso en el número de diagnósticos de la infección por el VIH por transmisión vertical a lo largo de todo el período de estudio, principalmente en niños nacidos de madres españolas. Sin embargo, el número de niños nacidos de madres inmigrantes aumentó desde el año 1997 al año 2010 y disminuyó hasta el año 2015. Esta tendencia fue similar a la observada en los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> incluidos en nuestro estudio, y como se ha descrito con anterioridad, probablemente se debió a la crisis económica española (146). También observamos una disminución en el porcentaje de niños con estadios clínicos CDC B y C y un aumento en el porcentaje de %CD4 al diagnóstico, del primer al último período de calendario. Estos resultados se debieron probablemente a la administración de la prueba del VIH a todas las mujeres gestantes, según las recomendaciones del MSCBS y las guías clínicas. De este modo, se pudieron

## 5. Artículo 3

prevenir nuevas infecciones de la infección por el VIH por transmisión vertical, consiguiendo que menos madres fueran diagnosticadas después del parto y que menos niños VIH<sup>+</sup> se diagnosticaran con mala situación clínica e inmunológica (29, 33-36, 53). De modo destacable, observamos una disminución en el número de madres UDVP y de niños VIH<sup>+</sup> coinfectados por el VHC. España fue uno de los países europeos más afectados por la epidemia de heroína en los años 80 y, por tanto, la mayoría de las coinfecciones por el VIH y VHC durante los primeros años de la epidemia del VIH fueron por el consumo de drogas por vía intravenosa, tanto en hombres como en mujeres (152). Sin embargo, el número de UDVP decreció desde el año 1994 (de los 7495 nuevos casos de SIDA notificados, 5102 [68.1%] fueron en UDVP), hasta el año 2015 (de los 597 nuevos casos de SIDA, 84 [14.1%] fueron en UDVP) (61).

Observamos un descenso en las tasas de diagnósticos del VIH y de la transmisión vertical en niños nacidos en España a lo largo del período de estudio, debido a la implementación de PMTCT. Sin embargo, este descenso pudo estar influido por el descenso en el número de madres VIH<sup>+</sup> desde el año 2000 hasta el año 2015. En Europa, el número de nuevos diagnósticos de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical se redujo en un 47%, desde el año 2008 (673 casos) hasta el año 2017 (360 casos), representando el 1.4% de todos los nuevos diagnósticos del VIH en el año 2008 y el 0.8% en el año 2017. En este sentido, las tasas actuales de transmisión vertical del VIH en España son similares a las observadas en otros países europeos y americanos (38, 40-41, 43-45).

Nuestros resultados, además, sugieren que España cumple los tres objetivos de impacto que establece la OMS para validar la eliminación de la transmisión vertical del VIH (153). Nuestro estudio muestra que: 1) el número de diagnósticos de niños españoles VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical disminuyó a lo largo del periodo de estudio, desde P1 (174 casos) hasta P4 (19 casos), mientras que el número de partos osciló entre 293 518 en el año 2011 y 262 828 en el año 2015; 2) la tasa de transmisión vertical fue inferior al 2% desde el año 2010 (1.4%) hasta el año 2015 (0.4%). Respecto al tercer objetivo de impacto, en España no existe un registro nacional de mujeres gestantes VIH<sup>+</sup> y, por tanto, no es posible conocer el número real de madres gestantes VIH<sup>+</sup> en España. Sin embargo, la cobertura de las pruebas de detección del VIH para las mujeres gestantes es universal en España. Las Guías Clínicas Españolas recomiendan realizar la prueba del VIH en el primer trimestre de embarazo y en el tercero, si la prueba anterior dio un



## 5. Artículo 3

resultado negativo. Además, las mujeres gestantes diagnosticadas VIH<sup>+</sup> reciben PMTCT, y se realizan al recién nacido las pruebas de detección del ARN o ADN viral en el momento del nacimiento, a las 4-6 semanas y a los 4-6 meses de vida. De este modo, España, cumple los tres objetivos para validar la eliminación de la transmisión vertical del VIH.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: primero, las UPVIH de algunas provincias no pudieron participar. Segundo, el estudio usó datos retrospectivos, y no se pudieron obtener algunos datos de los niños incluidos. Sin embargo, CoRISpe recoge datos de aproximadamente el 85% de todos los niños VIH<sup>+</sup> diagnosticados en España. Además, se ajustaron las tasas de diagnósticos y de transmisión vertical del VIH para tener en cuenta los niños VIH<sup>+</sup> seguidos en UPVIH que no participan en CoRISpe. Por tanto, suponemos que los datos de los niños seguidos en UPVIH que no participan en CoRISpe y los datos perdidos de los niños que sí se incluyeron en el estudio, seguramente no afectaron a los resultados. Tercero, el CMBD no recoge datos de la situación clínica e inmunológica de las madres VIH<sup>+</sup>, origen, momento de diagnóstico, TARc recibido durante el embarazo y el parto. Por tanto, no es posible saber si hay diferencias entre las madres españolas y las madres inmigrantes en cuanto a los factores de riesgo de transmisión vertical del VIH. Cuarto, el CMBD sólo recoge datos de hospitales públicos, y es posible que algunas madres VIH<sup>+</sup> dieran a luz en hospitales privados o incluso en su propio domicilio. En consecuencia, la proporción real de partos de madres VIH<sup>+</sup> respecto al total de partos y la tasa de transmisión vertical podría ser distinta a la obtenida en nuestro estudio. Quinto, se utilizaron los códigos postales del lugar de residencia de las mujeres gestantes para ajustar el número de partos, y es posible que algunas madres dieran a luz en hospitales que pertenecen a otras provincias. Sexto, en España no hay registros ni estudios sobre interrupciones voluntarias de embarazo en mujeres VIH<sup>+</sup>, y los datos del CMBD utilizados en nuestro estudio incluyeron solo las hospitalizaciones codificadas con un procedimiento de parto. Se debería establecer en España un registro de mujeres gestantes VIH<sup>+</sup> a nivel estatal, para tener una mejor información al respecto.

En resumen, en España se ha conseguido de forma progresiva tener un elevado control de la transmisión vertical del VIH, aunque sería aconsejable realizar medidas adicionales para minimizar el riesgo. La detección prenatal universal es importante para identificar a las mujeres VIH<sup>+</sup>, por lo que se debería ofrecer la prueba del VIH a todas

## 5. Artículo 3

las mujeres en edad fértil y a las que buscan asesoramiento pre-concepcional. Además, deberían ofrecerse también pruebas rutinarias del VIH a adolescentes y adultos jóvenes en las consultas clínicas de atención primaria (154). Aunque las mujeres inmigrantes embarazadas tienen asistencia sanitaria universal en España, se deberían organizar campañas de sensibilización de embarazo entre inmigrantes. Por último, sería deseable establecer en España un registro de mujeres gestantes VIH<sup>+</sup> a nivel estatal, para poder identificar las necesidades en cuanto a la prevención de la transmisión vertical del VIH.

### **Material suplementario**

**Tabla 10. Tasa de nuevos diagnósticos del VIH por transmisión vertical en niños nacidos en España, por año.**

<b>Año</b>	<b>Niños españoles VIH+ por transmisión vertical</b>	<b>Población de España ajustada</b>	<b>Tasa de diagnósticos de VIH, por 100 000 habitantes</b>
<b>1997</b>	57	34 168 572	1.67
<b>1998</b>	59	34 311 511	1.72
<b>1999</b>	37	34 447 196	1.07
<b>2000</b>	32	34 608 438	0.92
<b>2001</b>	27	34 791 989	0.78
<b>2002</b>	23	35 371 587	0.65
<b>2003</b>	16	36 042 791	0.44
<b>2004</b>	29	36 615 787	0.79
<b>2005</b>	22	37 310 542	0.59
<b>2006</b>	20	37 906 379	0.53
<b>2007</b>	12	38 661 808	0.31
<b>2008</b>	12	39 311 351	0.31
<b>2009</b>	15	39 644 511	0.38
<b>2010</b>	8	39 812 000	0.20
<b>2011</b>	6	39 960 284	0.15
<b>2012</b>	5	39 983 843	0.13
<b>2013</b>	3	39 823 531	0.08
<b>2014</b>	2	39 695 617	0.05
<b>2015</b>	2	39 660 770	0.05

Abreviaturas: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

## 5. Artículo 3

**Tabla 11. Proporción de partos de madres VIH<sup>+</sup> respecto al total de partos, por año.**

<b>Año</b>	<b>Partos de madres VIH<sup>+</sup></b>	<b>Total de partos</b>	<b>Partos de madres VIH<sup>+</sup>/ Total de partos (%)</b>
<b>1997</b>	211	219 638	0.96
<b>1998</b>	275	233 321	1.18
<b>1999</b>	362	221 962	1.63
<b>2000</b>	402	236 040	1.70
<b>2001</b>	412	247 770	1.66
<b>2002</b>	349	258 083	1.35
<b>2003</b>	392	272 466	1.44
<b>2004</b>	351	282 551	1.24
<b>2005</b>	357	285 883	1.25
<b>2006</b>	354	296 136	1.20
<b>2007</b>	389	304 394	1.28
<b>2008</b>	352	326 778	1.08
<b>2009</b>	358	310 494	1.15
<b>2010</b>	356	300 669	1.18
<b>2011</b>	347	293 518	1.18
<b>2012</b>	284	282 756	1.00
<b>2013</b>	255	264 365	0.96
<b>2014</b>	269	261 913	1.03
<b>2015</b>	253	262 828	0.96

Abreviaturas: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

**Tabla 12. Tasa de transmisión vertical del VIH, por año.**

<b>Año</b>	<b>Niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical</b>	<b>Partos de madres VIH<sup>+</sup></b>	<b>Tasa de transmisión vertical de VIH (%)</b>
<b>1997</b>	24	211	11.4
<b>1998</b>	20	275	7.3
<b>1999</b>	20	362	5.5
<b>2000</b>	10	402	2.5
<b>2001</b>	10	412	2.4
<b>2002</b>	12	349	3.4
<b>2003</b>	7	392	1.8
<b>2004</b>	7	351	2.0
<b>2005</b>	7	357	2.0
<b>2006</b>	6	354	1.7
<b>2007</b>	6	389	1.5
<b>2008</b>	8	352	2.3
<b>2009</b>	7	358	2.0
<b>2010</b>	5	356	1.4
<b>2011</b>	4	347	1.2
<b>2012</b>	2	284	0.7
<b>2013</b>	1	255	0.4
<b>2014</b>	1	269	0.4
<b>2015</b>	1	253	0.4

Abreviaturas: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

---

## **6 Artículo 4**

**Características sociodemográficas, inmunoviológicas, clínicas y antropométricas de niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> que tuvieron su primera visita médica en España entre los años 2004 y 2013, y evolución clínica durante su seguimiento**

## **Introducción**

El número de infecciones VIH por transmisión vertical ha disminuido en los PAI, debido a la implementación de PMTCT y al uso de TARc (29, 35-37, 53, 65, 73-75, 127, 155-156). Sin embargo, un número importante de niños VIH<sup>+</sup> emigran desde sus países de origen, en los que las madres embarazadas y los recién nacidos no tienen acceso a las PMTCT. A la mayoría de estos niños se les diagnostica de la infección por el VIH una vez llegan a los PAI, con una perjudicial situación clínica e inmunológica (52, 54, 56, 141), aunque posteriormente tienen buena recuperación inmunológica, similar a la de los niños VIH<sup>+</sup> que nacen en los PAI (56). Algunos niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> se diagnosticaron previamente en sus países de origen. En España, estos niños VIH<sup>+</sup> no suelen estar registrados por los sistemas epidemiológicos del VIH: el Registro Nacional de casos de SIDA incluye todos los casos de SIDA desde el inicio de la epidemia en España (1981), y el SINIVIH incluye los nuevos diagnósticos de VIH desde el año 2000. Por tanto, los niños que se diagnosticaron con VIH en sus países de nacimiento y que no progresaron a SIDA, no han sido registrados en España por los sistemas epidemiológicos del VIH (61, 141). Hay pocos estudios sobre las características clínicas, inmunológicas y virológicas de los niños VIH<sup>+</sup> diagnosticados en sus países de origen antes de su llegada a los PAI, los motivos para emigrar y el seguimiento clínico, excepto en niños adoptados (55, 57-58, 60).

El principal objetivo es describir las características de los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe. Estos niños VIH<sup>+</sup> tuvieron su primera visita médica en UPVIH entre los años 2004 y 2013. Los objetivos específicos fueron: i) analizar las diferencias clínicas, inmunológicas, virológicas y antropométricas de estos niños en su primera visita médica, según el momento de diagnóstico del VIH y sus motivos para emigrar a España; ii) analizar las diferencias clínicas, inmunológicas, virológicas y antropométricas en estos niños en su última visita en UPVIH, según el momento de diagnóstico del VIH, el motivo para emigrar a España y su situación clínica en la última visita en UPVIH (pacientes en seguimiento y pacientes perdidos durante el seguimiento); iii) describir las tendencias epidemiológicas en la llegada de niños VIH<sup>+</sup>, según el momento del diagnóstico del VIH y sus motivos para emigrar.

## **Métodos**

### ***CoRISpe, la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría***

Los niños se seleccionaron de CoRISpe, una cohorte abierta, multicéntrica, retrospectiva y prospectiva, que representa más del 85% de los niños VIH<sup>+</sup> en España. CoRISpe colabora con el BioBanco Español de VIH del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, fundándose en el año 2008, conforme a la Ley Española de Protección de Datos. CoRISpe incluye niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> entre 0 y 18 años de edad, seguidos en las UPVIH (97-98, 128, 141). Los datos sociodemográficos, clínicos, inmunoviroológicos y de TARc de niños y adolescentes VIH<sup>+</sup> seguidos en las UPVIH, se recogieron de forma retrospectiva (desde el año 1995) y prospectiva (desde el año 2008). El seguimiento del niño VIH<sup>+</sup> finaliza cuando: i) muere; ii) es transferido a unidades de adultos; iii) cambia a un hospital que no participa en CoRISpe; iv) se pierde durante el seguimiento.

### ***Consideraciones éticas***

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la aprobación de los CEIm de los hospitales participantes en el grupo de trabajo de CoRISpe y también se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los padres y tutores de los niños VIH<sup>+</sup> participantes.

### ***Selección de niños inmigrantes y datos***

Se seleccionaron los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe que tuvieron su primera visita en las UPVIH del 1 de Enero del año 2004 al 31 de Diciembre del año 2013. Se excluyeron los niños y adolescentes que contrajeron el VIH en España por vía sexual, así como los niños de los que no se sabían los motivos por los que emigraron a España. Se estableció como fecha de fin de seguimiento la última visita de cada niño en las UPVIH hasta el 31 de diciembre del año 2015. Se consideró que un niño estaba en seguimiento en España si: i) estaba en seguimiento en las UPVIH, hasta el 31 de diciembre del año 2015; ii) cambiaba a otro hospital de España que no participa en CoRISpe y iii) era transferido a unidades de adultos de hospitales de España. Los niños que se mudaron a otro país o que no tuvieron una visita médica en un año, tras haber comenzado su seguimiento en las UPVIH, se consideraron niños perdidos en el

## 6. Artículo 4

seguimiento en España. El seguimiento de los niños en las UPVIH se realizó anualmente.

Según el momento del diagnóstico de la infección por el VIH, se clasificó a los niños en dos categorías: i) niños y adolescentes diagnosticados por primera vez en España (ND) y ii) niños y adolescentes diagnosticados en sus países de origen antes de emigrar a España (PD). Según sus motivos para emigrar a España, los niños se clasificaron en tres categorías: i) adopción internacional: niños que llegaron a España por adopción internacional o por organizaciones no gubernamentales, ii) motivos familiares: niños que emigraron a España para vivir con miembros de su familia biológica, y iii) por atención médica: niños que emigraron a España para recibir atención médica en hospitales españoles.

Se recogieron datos sociodemográficos (fecha y país de nacimiento, sexo, vía de transmisión del VIH), clínicos (estadio clínico según las guías de los CDC) y de comorbilidades (VHC, VHB, tuberculosis) de los niños en su primera visita. Se recogieron datos inmunológicos ( $CD4/mm^3$  y %CD4), antropométricos (peso y talla) y virológicos (VL en copias/mL; VL < 50 copias/ml se consideró indetectable) de los niños en su primera y última visita. Se consideró que los niños se habían infectado por el VIH por transmisión vertical en ausencia de otros factores de riesgo y si las madres también eran VIH<sup>+</sup>. Se consideró que los niños se habían infectado por el VIH por vía transfusional, si habían recibido transfusión sanguínea y no tenían otros factores de riesgo. En los casos en los que no se pudo conocer la vía de transmisión de la infección por el VIH de los niños, se tuvo en cuenta el estado serológico de las madres. Se consideró que los niños tenían vía de transmisión desconocida, en ausencia de otros factores de riesgo, cuando la madre era VIH<sup>-</sup> o no se conocía el estado serológico de la madre frente al VIH. Se recogió el tiempo transcurrido desde la llegada de los niños ND hasta su diagnóstico de infección por el VIH, en días. Para medir el estado nutricional de los niños, se utilizó la clasificación de Waterlow (peso por altura [W/H] y altura por edad ([H/A]) (157).

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresaron como recuentos y proporciones, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como medianas y RIC. Se utilizaron gráficos de supervivencia de Kaplan-Meier para presentar las pérdidas de seguimiento, según el

momento del diagnóstico de la infección por el VIH de los niños y sus motivos para emigrar a España. Dado que los datos recogidos se consideraron poblacionales, no se realizó ninguna prueba de contraste de hipótesis. Los gráficos de Kaplan-Meier se realizaron con Stata Versión 11 (STATA Corp, Texas, EUA).

### **Resultados**

#### ***Diferencias en la primera visita clínica***

Doscientos setenta y seis niños VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe tuvieron su primera visita médica en las UPVIH del 1 de enero del año 2004 al 31 de diciembre del año 2013. De ellos, 133 (42.8%) nacieron en España y 143 (51.8%) eran inmigrantes. De estos 143 niños, se excluyeron 6 adolescentes ND que contrajeron el VIH por contacto sexual en España y 2 niños PD de los que no se pudieron averiguar sus motivos para emigrar a España. De los restantes 135 niños, 79 (58.5%) eran ND y 56 (41.5%) eran PD. De los 79 niños ND, 59 (74.7%) procedían de África subsahariana, mientras que de los 56 niños PD, 23 (41.1%) provenían de África subsahariana y 18 (32.1%) de América Latina. El dato de diagnóstico de infección por el VIH se pudo recoger en 48 de los 56 niños PD (85.7%) (mediana de edad de 2.2 años [RIC 0.7-4.3]). De estos 56 niños PD, 45 (80.4%) tomaban TARc en su primera visita en las UPVIH, en 44 de estos 45 niños se obtuvo el dato de carga viral en la primera visita, y sólo 24 (54.5%) tenían CV indetectable. En la primera visita en las UPVIH los niños ND tenían menos edad que los niños PD (mediana edad 5.1 y 7.9 años, respectivamente), tenían menos %CD4 (mediana 16.7 y 28) y menos CD4/mm<sup>3</sup> (mediana 543 y 773). Los niños ND emigraron a España principalmente por motivos familiares (52 de 79 [65.8%]) y para recibir atención médica (19 de 79 [24.1%]), mientras que los niños PD llegaron por adopción internacional (26 de 56 [46.6%]) y por motivos familiares (26 de 56 [46.6%]). (Tabla 13).

Se obtuvo el dato del motivo para venir a España en 135 niños, 79 ND y 56 PD. La proporción de ND fue mayor en los niños que emigraron a España para recibir atención médica, comparado con niños que vinieron por motivos familiares o por adopción internacional (82.6%, 66.7% y 23.5%, respectivamente). Todos los niños que emigraron a España para recibir atención médica provenían de África subsahariana. Estos niños tenían menos edad que los niños que vinieron por motivos familiares o por adopción internacional (mediana 3.8, 6.8 y 4.9 años), tenían menor %CD4 (mediana 14, 18 y 29),



## 6. Artículo 4

CD4/mm<sup>3</sup> (mediana 352, 628 y 1067), y estadio CDC C en mayor proporción (47.8%, 23.4% y 14.7%). Había un mayor porcentaje de niños que llegaron para recibir atención médica con W/H moderado (13.6%) y un mayor porcentaje de niños que llegaron por adopción internacional con H/A moderado-grave (23.3%) (Tabla 14).

**Tabla 13. Datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y antropométricos de niños inmigrantes en su primera visita, según el momento del diagnóstico de la infección por el VIH.**

	ND N= 79	PD N= 56
<b>Edad (años), Mediana (RIC)</b>	5.1 (2.6-8.4)	7.9 (4.2-10.9)
<b>Sexo, N (%)</b>		
Varones	43 (54.4)	28 (50)
Mujeres	36 (45.6)	28 (50)
<b>Transmisión VIH, N (%)</b>		
Vertical	57 (72.2)	49 (87.5)
Transfusional	9 (11.4)	4 (7.1)
Desconocido (madre VIH)	2 (2.5)	1 (1.8)
Desconocido (situación VIH de la madre desconocida)	11 (13.9)	2 (3.6)
<b>Origen, N (%)</b>		
África subsahariana	59 (74.7)	23 (41.1)
América Latina	8 (10.1)	18 (32.1)
Europa del este	4 (5.1)	10 (17.9)
África del norte	3 (3.8)	1 (1.8)
Europa occidental	3 (3.8)	2 (3.6)
Asia	2 (2.5)	2 (3.6)
<b>Estadio CDC, N (%)</b>	N=79	N=55
N-A	34 (43)	26 (47.3)
B	22 (27.8)	18 (32.7)
C	23 (29.1)	11 (20)
<b>%CD4, Mediana (RIC)</b>	16.7 (8-24)	28 (21-37)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Mediana (RIC)</b>	543 (197-1084)	773 (525-1226)
<b>Log. Carga viral, Mediana (RIC)</b>	5.2 (4.6-5.7)	2.1 (1.7-4.2)
<b>Clasificación Waterlow (W/H), N (%)</b>	N=74	N=49
Normal-Sobrepeso (>=90)	56 (75.7)	46 (93.9)
Débil (80-89)	12 (16.2)	3 (6.1)
Moderada (70-79)	6 (8.1)	0 (0)
Grave (<70)	0 (0)	0 (0)
<b>Clasificación Waterlow (H/A), N (%)</b>	N=74	N=49
Normal-Sobrealta (>=95)	40 (54.1)	21 (42.9)
Débil (90-94)	22 (29.7)	21 (42.9)
Moderada (85-89)	9 (12.1)	6 (12.2)
Grave (<85)	3 (4.1)	1 (2)
<b>Motivo para emigrar a España, N (%)</b>		
Motivos familiares	52 (65.8)	26 (46.4)
Adopción Internacional	8 (10.1)	26 (46.4)
Atención médica	19 (24.1)	4 (7.1)

Abreviaturas: VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; ND, niños y adolescentes diagnosticados por primera vez en España; PD, niños y adolescentes diagnosticados en sus países de origen antes de emigrar a España; CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; %CD4, porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>, recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; W/H, peso por talla; H/A, altura por edad; RIC, Rango intercuartílico.

**Tabla 14. Datos demográficos, clínicos, inmunológicos, virológicos y antropométricos de los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> en su primera visita, según sus motivos para emigrar a España.**

	<b>Motivos familiares</b>	<b>Adopción internacional</b>	<b>Atención médica</b>
	N=78	N=34	N=23
<b>Edad (años), Mediana (RIC)</b>	6.8 (3.6-10.9)	4.9 (3-9)	3.8 (2.3-7.4)
<b>Momento de diagnóstico del VIH, N (%)</b>			
ND	52 (66.7)	8 (23.5)	19 (82.6)
PD	26 (33.3)	26 (76.5)	4 (17.4)
<b>Sexo, N (%)</b>			
Varones	41 (52.6)	15 (44.1)	15 (65.2)
Mujeres	37 (47.4)	19 (55.9)	8 (34.8)
<b>Transmisión del VIH, N (%)</b>			
Vertical	61 (78.2)	30 (88.2)	15 (65.2)
Transfusional	9 (11.5)	0 (0)	4 (17.4)
Desconocido (madre VIH)	3 (3.8)	0 (0)	0 (0)
Desconocido (situación VIH de la madre desconocida)	5 (6.4)	4 (11.8)	4 (17.4)
<b>Origen, N (%)</b>			
África subsahariana	41 (52.6)	18 (52.9)	23 (100)
América Latina	18 (23.1)	8 (23.5)	0 (0)
Europa del este	10 (12.8)	4 (11.8)	0 (0)
África del norte	4 (5.1)	0 (0)	0 (0)
Europa occidental	5 (6.4)	0 (0)	0 (0)
Asia	0 (0)	4 (11.8)	0 (0)
<b>Estadio CDC, N (%)</b>	N=77	N=34	N=23
N-A	37 (48.1)	19 (55.9)	4 (17.4)
B	22 (28.6)	10 (29.4)	8 (34.8)
C	18 (23.4)	5 (14.7)	11 (47.8)
<b>%CD4, Mediana (RIC)</b>	18 (10.9-26)	29 (24-35.7)	14 (6.2-24.1)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Mediana (RIC)</b>	628 (300-1007)	1067 (580-1504)	352 (94-687)
<b>Log. Carga viral, Mediana (RIC)</b>	4.9 (3.7-5.3)	2.6 (1.7-4.6)	5.4 (4.3-5.9)

Tabla 14 (continúa)	Motivos familiares	Adopción internacional	Atención médica
	N=78	N=34	N=23
<b>Clasificación Waterlow (W/H), N (%)</b>	N=71	N=30	N=22
Normal-Sobrepeso ( $\geq 90$ )	60 (84.5)	27 (90)	15 (68.2)
Débil (80-89)	8 (11.3)	3 (10)	4 (18.2)
Moderada (70-79)	3 (4.2)	0 (0)	3 (13.6)
Grave ( $< 70$ )	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Clasificación Waterlow (H/A), N (%)</b>	N=71	N=30	N=22
Normal-Sobrealtura ( $\geq 95$ )	40 (56.3)	11 (36.7)	10 (45.5)
Débil (90-94)	21 (29.6)	12 (40)	10 (45.5)
Moderada (85-89)	8 (11.3)	6 (20)	1 (4.5)
Grave ( $< 85$ )	2 (2.8)	1 (3.3)	1 (4.5)

Abreviaturas: VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; ND, niños y adolescentes diagnosticados por primera vez en España; PD, niños y adolescentes diagnosticados; en sus países de origen antes de emigrar a España; CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; %CD4, porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>, recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; W/H, peso por talla; H/A, altura por edad; RIC, rango intercuartílico.

## 6. Artículo 4

Según su origen, los niños procedían principalmente de África subsahariana (82 de 135 [60.7%]) y América Latina (26 de 135 [19.3%]). La proporción de niños PD fue mayor en los niños procedentes de América Latina (69.2%) y Europa del este (71.4%), comparando con los otros grupos de origen. Los niños de África subsahariana, América Latina y Europa del este llegaron principalmente por motivos familiares (41 de 82 [50%], 18 de 26 [69.2%] y 10 de 14 [71.4%], respectivamente). Todos los niños de Europa occidental y África del Norte llegaron por motivos familiares, y todos los niños de Asia llegaron por adopción internacional (Tabla 15).

Seis niños ND y dos PD, todos de África subsahariana excepto uno, presentaban tuberculosis pulmonar en su primera visita. Cuatro niños ND de África subsahariana presentaron tuberculosis diseminada en su primera visita. Un niño PD procedente de Europa del Este estaba coinfectado por VIH y VHC. Cuatro niños ND y 1 niño PD, todos ellos de África subsahariana, tenían infección concomitante por el VHB.

**Tabla 15. Datos clínicos, demográficos, inmunológicos, virológicos y antropométricos de los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> en su primera visita, según la región de origen.**

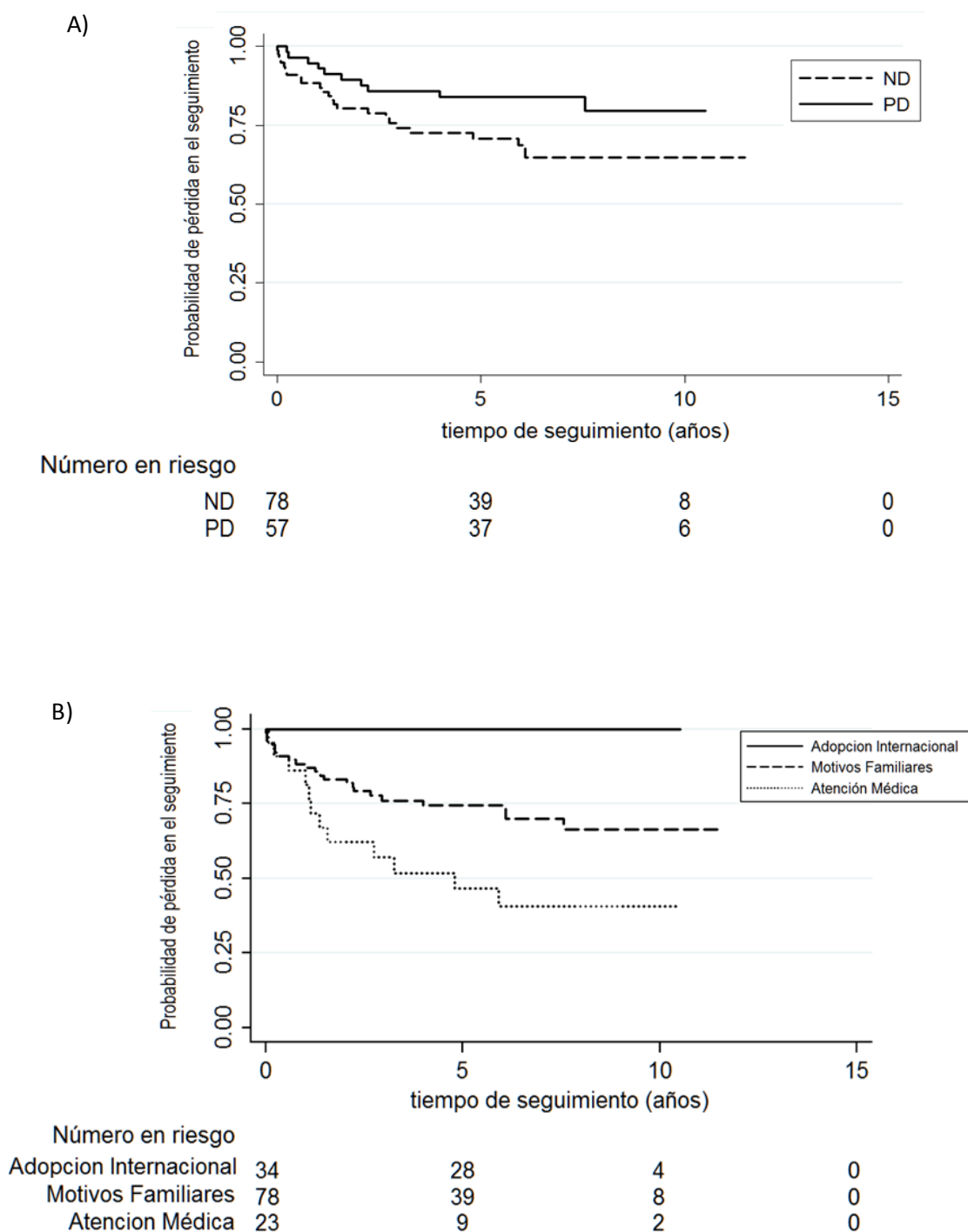
	África subsahariana	América Latina	Europa del este	África del norte	Europa occidental	Asia
	N=82	N=26	N=14	N=4	N=5	N=4
<b>Edad (años), Mediana (RIC)</b>	5.3 (2.8-8.5)	8.8 (4.3-11.6)	9 (6.1-11.6)	1.9 (1.1-3.6)	2.1 (1.4-2.4)	6.6 (5.4-8.4)
<b>Momento de diagnóstico del VIH, N (%)</b>						
ND	59 (72)	8 (30.8)	4 (28.6)	3 (75)	3 (60)	2 (50)
PD	23 (28)	18 (69.2)	10 (71.4)	1 (25)	2 (40)	2 (50)
<b>Motivo para emigrar a España, N (%)</b>						
Motivo familiar	41 (50)	18 (69.2)	10 (71.4)	4 (100)	5 (100)	0 (0)
Adopción Internacional	18 (22)	8 (30.8)	4 (28.6)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Atención médica	23 (28)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Sexo, N (%)</b>						
Varones	43 (52.4)	17 (65.4)	5 (35.7)	3 (75)	3 (60)	0 (0)
Mujeres	39 (47.6)	9 (34.6)	9 (64.3)	1 (25)	2 (40)	4 (100)
<b>Transmisión del VIH, N (%)</b>						
Vertical	63 (76.8)	23 (88.5)	7 (50)	4 (100)	5 (100)	4 (100)
Transfusional	9 (11)	1 (3.8)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desconocido (madre VIH <sup>+</sup> )	1 (1.2)	1 (3.8)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desconocido (situación VIH de la madre desconocida)	9 (11)	1 (3.8)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Estadio CDC, N (%)</b>	N=81	N=26	N=14	N=4	N=5	N=4
N-A	31 (38.3)	14 (53.8)	7 (50)	3 (75)	4 (80)	1 (25)
B	26 (32.1)	7 (26.9)	6 (42.9)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
C	24 (29.6)	5 (19.2)	1 (7.1)	1 (25)	1 (20)	2 (50)
<b>%CD4, Mediana (RIC)</b>	18.7 (9-26)	22 (10-36)	28.8 (20-40.1)	15.5 (13.2-23)	23 (22-26)	25.5 (22.9-28.3)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Mediana (RIC)</b>	557 (247-1047)	694 (371-1275)	773 (451-1166)	1243 (838-1489)	723 (603-791)	1029 (707-1234)
<b>Log. Carga viral, Mediana (RIC)</b>	4.9 (4.1-5.4)	2 (1.7-4.8)	2.6 (1.9-5.3)	4.1 (2.8-5.2)	5.3 (4.8-5.9)	3.5 (2.2-4.8)

Tabla 15 (continúa)	África subsahariana	América Latina	Europa del Este	África del Norte	Europa Occidental	Asia
	N=82	N=26	N=14	N=4	N=5	N=4
<b>Clasificación Waterlow (W/H), N (%)</b>	N=76	N=23	N=13	N=3	N=4	N=4
Normal-Sobrepeso (>=90)	56 (73.7)	22 (95.7)	13 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)
Débil (80-89)	14 (18.4)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moderada (70-79)	6 (7.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grave (<70)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Clasificación Waterlow (H/A), N (%)</b>	N=76	N=23	N=13	N=3	N=4	N=4
Normal-Sobrealura (>=95)	41 (53.9)	11 (47.8)	5 (38.5)	2 (66.7)	1 (25)	1 (25)
Débil (90-94)	25 (32.9)	8 (34.8)	6 (46.2)	0 (0)	3 (74)	1 (25)
Moderada (85-89)	7 (9.2)	3 (13)	2 (15.4)	1 (33.3)	0 (0)	2 (50)
Grave (<85)	3 (3.9)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abreviaturas: VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana; ND, niños y adolescentes diagnosticados por primera vez en España; PD, niños y adolescentes diagnosticados en sus países de origen antes de emigrar a España; CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; %CD4, porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; CD4/mm<sup>3</sup>, recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup>; W/H, peso por talla; H/A, altura por edad; RIC, rango intercuartílico.

***Diferencias en la última visita clínica***

Los 135 niños VIH<sup>+</sup> se siguieron en las UPVIH durante una mediana de 5.9 años (RIC: 2.3-7.8). Uno de los niños falleció durante el seguimiento. A 31 de diciembre del año 2015, 100 de los 135 niños (74.1%) estaban en seguimiento en España. De estos 100 niños, 87 (87%) estaban en seguimiento en las UPVIH, 10 (10%) habían sido transferidos a Unidades de Adultos y 3 (3%) se habían trasladado a otros hospitales españoles que no participan en CoRISpe. Los niños en seguimiento en España se controlaron durante una mediana de 7 años (RIC 4.5-8.6). Treinta y cuatro de los 135 niños VIH<sup>+</sup> (25.2%) se perdieron en el seguimiento en España. De estos 34 niños VIH<sup>+</sup>, 28 (82.4%) regresaron a su país de origen, 5 (14.7%) no tuvieron ninguna visita clínica en un año en las UPVIH y uno de los niños se trasladó a otro país, que no era su país de origen. Los niños perdidos en el seguimiento en España se controlaron en las UPVIH durante una mediana de 1.3 años (RIC 0.3-2.7). Doce de los 23 (52.2%) niños que llegaron para recibir atención médica y 22 de los 78 (28.2%) niños que llegaron por motivos familiares, se perdieron en el seguimiento en España. Ningún niño adoptado internacionalmente se perdió en el seguimiento [Figura 10(A) y Figura 10(B)].

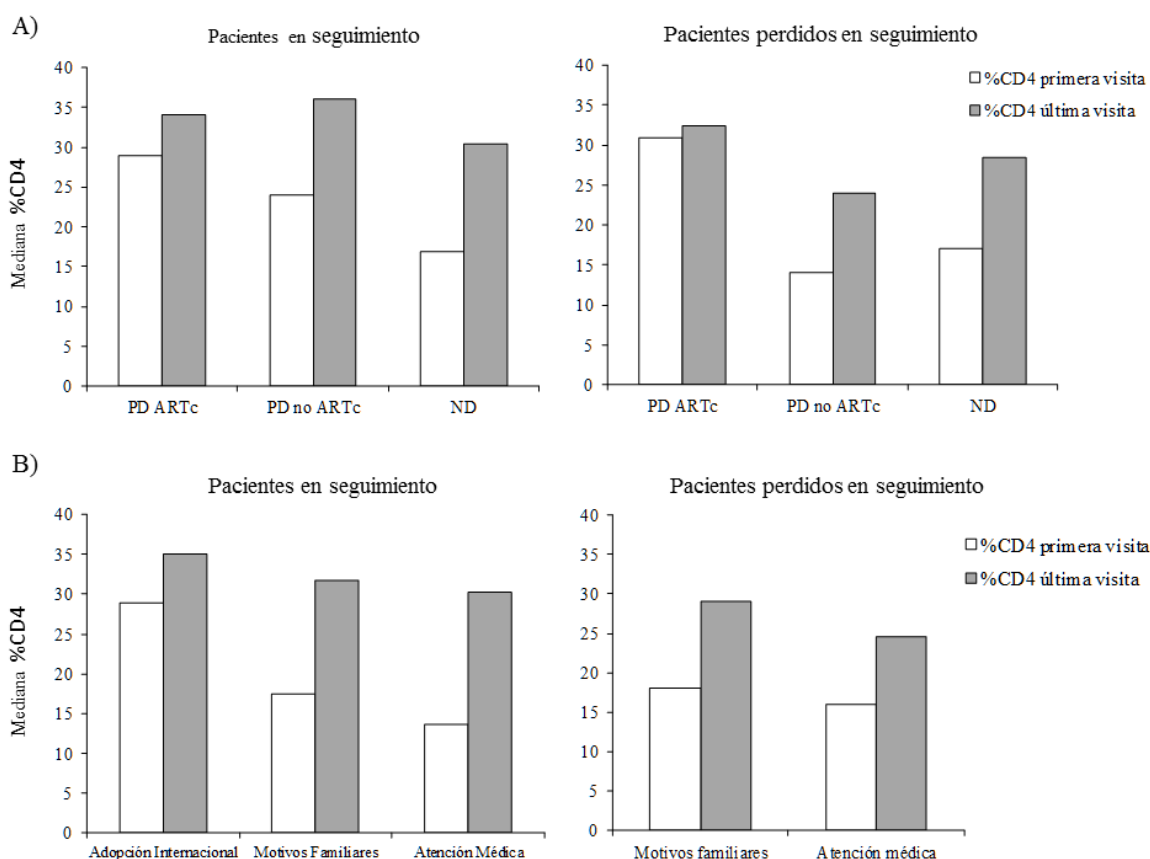


**Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> según: A) Momento de diagnóstico de la infección por el VIH; B) Motivo por el que emigraron a España.** Abreviaturas: ND, niños y adolescentes diagnosticados por primera vez en España; PD, niños y adolescentes diagnosticados en sus países de nacimiento antes de emigrar a España.



## 6. Artículo 4

Se observó un aumento en la mediana del %CD4 desde la primera hasta la última visita. El aumento del %CD4 fue mayor en los niños ND que en los niños PD, con y sin TARc en la primera visita clínica (12 [RIC: 4-21], 4 [RIC: 0-8.1] y 12 [RIC: 8-14.5]) y en niños que llegaron por motivos familiares (10 [RIC: 3-17.5]) y para recibir atención médica (9.5 [RIC: 2.2-17.2]), en comparación con los niños adoptados internacionalmente (5.4 [RIC: 1-12]). El aumento en %CD4 fue similar en los niños en seguimiento y en los niños perdidos en el seguimiento (8.2 [RIC: 1.5-17] y 8 [RIC: 2.8-12]) (Figura 11 [A] y Figura 11 [B]).



**Figura 11. Aumento del %CD4, estratificado por la situación de los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> en la última visita, según: A) Momento de diagnóstico de la infección por el VIH; B) Motivo por el que emigraron a España.** Abreviaturas: ND, niños y adolescentes diagnosticados por primera vez en España; PD, niños y adolescentes diagnosticados en sus países de nacimiento antes emigrar a España; TARc, terapia antirretroviral combinada en la primera visita; %CD4, porcentaje de linfocitos T CD4<sup>+</sup>.

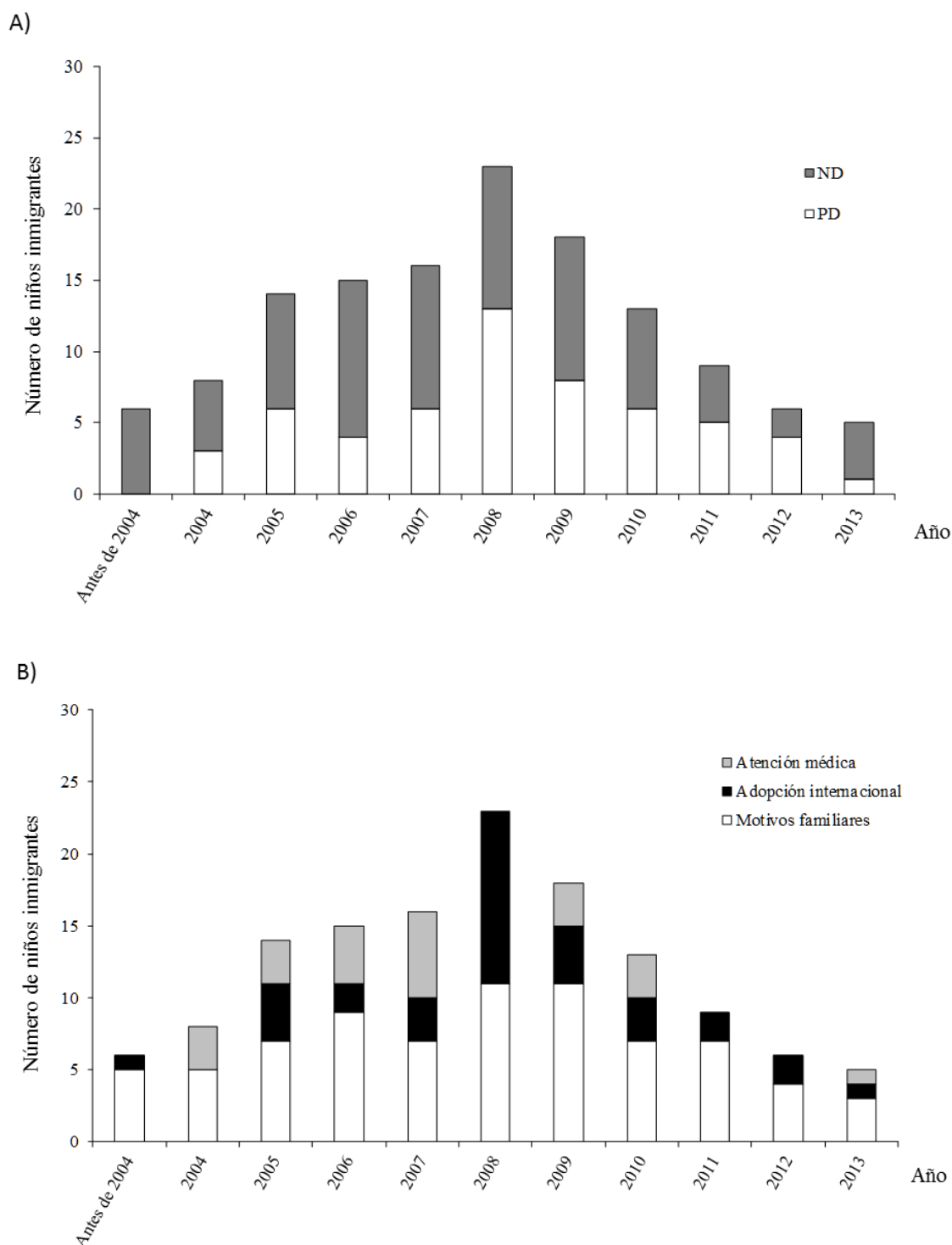
## 6. Artículo 4

El porcentaje de niños que recibieron TARc en la última visita clínica fue similar en los niños en seguimiento y en los niños perdidos en el seguimiento (91 de 100 [91%] y 28 de 34 [82.4%]). Sin embargo, el porcentaje de niños perdidos durante el seguimiento con CV detectable fue mayor que en los niños en seguimiento (11 de 28 [39.3%] y 15 de 91 [16.5%]). Los niños que se perdieron durante el seguimiento y no tomaban TARc o tomaban TARc y tenían CV detectable en la última visita se controlaron menos tiempo en las UPVIH que los niños que se perdieron durante el seguimiento y que tuvieron CV indetectable (mediana de 0.3 años [RIC: 0.0-0.7] y 1.1 años [RIC 0.2-2.8] y 1.8 años [RIC: 1.3-3]).

Con respecto a la situación antropométrica, se recogieron datos de peso y talla de 118 de los 134 niños VIH<sup>+</sup> (88.1%), 93 de los 100 (93%) en seguimiento en España y 25 de los 34 niños (73.5%) perdidos en el seguimiento en España. Seis niños con W/H moderado en la primera visita clínica tuvieron W/H normal o presentaron sobrepeso en la última visita. De los 19 niños con H/A moderado-severo en la primera visita clínica, se pudieron recoger datos de peso y talla de 15 niños en la última visita, y 5 niños (4 en seguimiento y 1 perdido durante el seguimiento) tuvieron H/A moderado en la última visita. Ningún niño tuvo H/A severo en la última visita.

### ***Tendencias epidemiológicas en la llegada de niños inmigrantes VIH<sup>+</sup>***

En los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> se obtuvo el tiempo transcurrido desde s llegada a España hasta el diagnóstico de la infección por el VIH en 76 de los 79 niños ND (96.2%). Los niños que llegaron a España por motivos familiares tardaron más tiempo en ser diagnosticados (mediana 60 días [RIC: 15-240]) que los niños que llegaron por adopción internacional (20 días [RIC: 18-26]) y que los que llegaron para recibir atención médica (2 días [RIC: 1-7]). El número de niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> por año que llegaron a España aumentó hasta el año 2008 y disminuyó de forma progresiva hasta el año 2013 (Figura 12[A] y 12[B]).



**Figura 12. Número de niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> por año de llegada a España, según:**  
**A) Momento de diagnóstico del VIH antes de emigrar a España; B) Motivo por el que emigraron a España.** Abreviaturas: ND, niños y adolescentes diagnosticados por primera vez en España; PD, niños y adolescentes diagnosticados en sus países de origen antes de emigrar a España.

### **Discusión**

Este es el primer estudio que i) describe el estado clínico e inmunoviroológico de niños VIH<sup>+</sup> que emigran a España, ii) analiza su seguimiento, teniendo en cuenta los motivos por los que emigran, y iii) expone las características sociodemográficas y clínicas de niños y adolescentes que emigran a PAI habiendo sido diagnosticados previamente en sus países de origen, tanto adoptados como no adoptados.

La mayoría de los niños incluidos en este estudio (60.7%), al igual que en otros trabajos, procedían de África subsahariana (52, 54, 56, 141). Sin embargo, podría resultar singular que el 50% de los niños VIH<sup>+</sup> subsaharianos llegaran a España por motivos familiares y que todos los que niños VIH<sup>+</sup> que viajaran a España para recibir atención médica procedieran de África subsahariana. Pero hay que tener en cuenta que España es el país más meridional de Europa, y por lo tanto es el destino más cercano para los africanos inmigrantes. De esta forma, los niños de África subsahariana emigraron a España debido a su situación geográfica. Por otra parte, un 19.3% de los niños VIH<sup>+</sup> provenían de América Latina, el 69.2% de ellos por motivos familiares, y por lo tanto estos niños vinieron a España con sus familias por razones lingüísticas y culturales (158).

Los niños de nuestro estudio, principalmente los ND, presentaron niveles bajos de %CD4 y CD4/mm<sup>3</sup>, altos valores de carga viral y mayor número de casos con estadio clínico CDC C. Doce de estos niños, 10 ND y 2 PD, fueron diagnosticados de tuberculosis en su primera visita en las UPVIH. Los niños mejoraron su situación antropométrica, inmunológica y virológica durante su seguimiento en la UPVIH, sin importar el momento de diagnóstico de la infección por el VIH en la primera visita o los motivos por los que emigraron a España. Los resultados obtenidos son similares a los de otros estudios previos (56-57). Sin embargo, el 28.2% de los niños VIH<sup>+</sup> que emigraron a España por motivos familiares y el 52.2% que emigraron para recibir asistencia médica regresaron a sus países de origen tras un tiempo de seguimiento en las UPVIH de 1.3 años (RIC 0.3-2.7).

Los resultados indican que los niños VIH<sup>+</sup> que se perdieron durante el seguimiento presentaron buena recuperación inmunológica y que un 82.4% de ellos recibían TARc en la última visita, teniendo sólo un 39.3% de los niños CV detectable. Estos niños VIH<sup>+</sup> estuvieron relativamente poco tiempo en seguimiento en las UPVIH (mediana de

## 6. Artículo 4

0.3 años [RIC 0.0-0.7] en niños que no tomaban TARc y mayor tiempo de seguimiento (mediana 1.1 años [RIC: 0.2-2.8]), en niños que sí tomaban TARc pero que tenían CV detectable en la última visita. Por consiguiente, esta pérdida de control virológico se podría deber a que los niños no estuvieron en seguimiento en las UPVIH el tiempo necesario para tomar el TARc o, en caso de que lo tomaran, para llegar a conseguir una CV indetectable. Es de gran relevancia que estos niños VIH<sup>+</sup> mantengan un estricto control inmunológico y virológico y, en el caso de que regresen a sus países de origen, que puedan seguir recibiendo atención y tratamiento médico. Un aspecto de interés es que los niños adoptados internacionalmente presentaban un mejor control virológico, probablemente porque fueron examinados y seguidos en UPVIH en el momento de llegar a España. Además, estos niños VIH<sup>+</sup> tuvieron una situación familiar más estable que los niños VIH<sup>+</sup> que llegaron por motivos familiares o para recibir atención médica. Este hecho podría explicar que ninguno de los niños se perdiera en el seguimiento (57-59).

Previamente hemos demostrado que el número de niños VIH<sup>+</sup> que emigraron a España aumentó hasta el año 2008 y posteriormente comenzó a disminuir de forma progresiva. Esta tendencia fue similar en todos los grupos, independientemente del momento en que fueron diagnosticados de infección por el VIH o el motivo por el que emigraron a España. En relación con los niños adoptados internacionalmente, esta tendencia se vio probablemente influenciada por el endurecimiento de los requisitos de adopción en los países donde nacieron estos niños, y los cambios que se realizaron por la ley de adopción implementada en España (158). Estos datos también se podrían explicar por la situación económica española entre los años 2004 y 2013. El desempleo y las medidas de austeridad implementadas en España a partir del año 2009, incluyendo los recortes presupuestarios y, sobre todo, los recortes en sanidad, podrían ser las principales causas (159-160).

Muchos niños ND que emigraron a España por motivos familiares se diagnosticaron con infección por el VIH días o incluso meses después de su llegada (mediana de 60 días [RIC: 15-240]). Estos niños contrajeron la infección por el VIH en sus países de origen. Es recomendable establecer un cribado universal de la infección por el VIH para los niños que emigran a PAI procedentes de países con alta prevalencia de infecciones por el VIH, tan pronto lleguen a sus países de destino, de forma similar a como ocurre con el cribado de tuberculosis (54, 161-162). De esta manera, se podría identificar a

## 6. Artículo 4

estos niños VIH<sup>+</sup> en etapas menos avanzadas de la infección y, muy importante, se podría iniciar el TARc con el objetivo de conseguir una buena recuperación inmunológica y carga viral indetectable (129, 164).

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se han utilizado datos retrospectivos, y no se pudieron obtener algunos de los datos clínicos de los niños VIH<sup>+</sup> en su primera visita a las UPVIH. En segundo lugar, hay que tener en cuenta que algunos hospitales con la UPVIH no participan en CoRISpe, y no es posible saber si los niños VIH<sup>+</sup> que no se pudieron incluir en el estudio tenían características sociodemográficas diferentes que los niños que sí se incluyeron. Sin embargo, es importante tener presente que CoRISpe incluye más del 85% de los niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical seguidos en España. Por tanto, es de suponer que los datos de los niños VIH<sup>+</sup> no incluidos en el estudio no afectan a los resultados.

En resumen, la emigración de niños VIH<sup>+</sup> a los PAI podría estar relacionada con la situación económica del país que los acoge. La elección del país de destino puede estar influenciada por factores geográficos, históricos y culturales. Es de gran relevancia examinar en nuestros hospitales a los niños y adolescentes que provienen de países donde el VIH es endémico, con el objetivo de diagnosticar la infección lo antes posible. También es importante que los hospitales tengan UPVIH con médicos especializados en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el VIH, para atender lo mejor posible a estos niños. Por otra parte, al ser estos niños una población de riesgo, se les debería tener bajo estricto control médico, con el objetivo de asegurar su conexión con el sistema de salud de nuestro país o con el de sus países de origen.

---

## **7 CONCLUSIONES**

### **7. CONCLUSIONES**

#### **Conclusión objetivo 1**

La base de datos de CoRISpe ha supuesto un paso muy importante en la investigación de la infección por el VIH en niños infectados por transmisión vertical, desde los primeros años de la pandemia. Los datos de seguimiento de los niños VIH<sup>+</sup> en unidades pediátricas, almacenados en la base de datos de CoRISpe, y las muestras almacenadas en el BioBanco Español Pediátrico de VIH, satisfacen las demandas de los investigadores. CoRISpe representa, además, un modelo en investigación cooperativa, que puede ser de interés no sólo para los equipos de investigación básica y clínica que trabajan en VIH, sino también para grupos que trabajan en establecer grandes redes de investigación para problemas clínicos específicos.

#### **Conclusión objetivo 2**

La tasa de nuevos diagnósticos en niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical en España disminuyó desde el año 2004 al 2013. Esta disminución fue debida a un descenso en la tasa de diagnósticos de niños españoles, a causa de las PMTCT. Sin embargo, la tasa de nuevos diagnósticos en niños inmigrantes se mantuvo estable a lo largo del período de estudio. Los niños VIH<sup>+</sup> inmigrantes tenían más edad en el momento del diagnóstico que los niños españoles y presentaban valores más bajos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y una fase más avanzada de la enfermedad.

Como implicación práctica de estos resultados, sería importante ofrecer la prueba diagnóstica del VIH a los niños inmigrantes, especialmente a los que proceden de zonas con alta endemia del VIH, para que puedan diagnosticarse en fases tempranas de la infección y comenzar tratamiento antirretroviral de acuerdo con las guías clínicas españolas, con el objetivo de mejorar el pronóstico.

#### **Conclusión objetivo 3**

El número de diagnósticos de transmisión vertical por el VIH y las tasas de nuevos diagnósticos disminuyeron entre los años 1997 y 2015, principalmente en niños nacidos en España. Además, se observó a lo largo del período de estudio un aumento en el número de diagnósticos de infección por el VIH por vía sexual en adolescentes.



## 7. Conclusiones

Como implicación práctica de estos resultados, sería aconsejable realizar campañas de sensibilización dirigidas a adolescentes, para prevenir infecciones por el VIH por contacto sexual. También podría establecerse en España un sistema de vigilancia epidemiológica de mujeres gestantes VIH<sup>+</sup>, para poder realizar estudios sobre tendencias y factores de riesgo del VIH por transmisión vertical.

### **Conclusión objetivo 4**

Los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> que tuvieron su primera visita médica en España entre los años 2004 y 2013 procedieron principalmente de África subsahariana. Los niños que emigraron por motivos familiares tardaron más tiempo en acudir a su primera visita médica desde su llegada a España, donde fueron diagnosticados de VIH. Independientemente de su origen, motivo para emigrar, momento de diagnóstico por VIH o situación en su última visita, los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> mejoraron su situación inmunológica, virológica y antropométrica durante su seguimiento en España. Algunos niños VIH<sup>+</sup> que emigraron a España por motivos familiares o para recibir atención médica regresaron a sus países de origen sin controlar la carga viral.

Como implicación práctica de estos resultados, sería importante realizar un examen médico a los niños y adolescentes que provienen de países donde la infección por el VIH es endémica, con el fin de diagnosticar la infección por el VIH lo antes posible y que puedan recibir tratamiento antirretroviral. También sería recomendable buscar estrategias para mejorar el seguimiento de estos niños VIH<sup>+</sup>, con el objeto de tener un mejor control en las UPVIH y así asegurar su seguimiento en el sistema nacional de salud de nuestro país y garantizar una continuidad con el de sus países de origen, en caso de que abandonaran España.

---

## **8 BIBLIOGRAFÍA**

**8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Data 2018. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>.
2. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 May 20;220(4599):868-71.
3. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993 Mar;57(1):183-289.
4. Dalglish AG, Beverly PC, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):763-7.
5. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruest J, Guetard D, Hercend T, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):767-8.
6. Levy J, Shimabukuro J, McHugh T, Casavant C, Stites D, Oshiro L. AIDS associated retroviruses (ARV) can productively infect other cells besides human T helper cells. *Virology* 1985 Dec;147(2):441-8.
7. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003 Jul;9(7):853-60.
8. Blankson JN, Finzi D, Pierson TC, Sabundayo BP, Chadwick K, Margolick JB, et al. Biphasic decay of latently infected CD4+ T cells in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000 Dec;182(6):1636-42.
9. Falloon J, Eddy J, Wiener L, Pizzo PA. Human immunodeficiency virus infection in children. *J Pediatr* 1989 Jan;114(1):1-30.
10. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. *Lancet* 1991 Feb 2;337(8736):253-60.
11. Wilfert CM WC, Luzuriaga K, Epstein L. Pathogenesis of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1994 Aug;170(2):286-92.
12. Duliege AM, Messiah A, Blanche S, Tardieu M, Griscelli C, Spira A. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: prognostic value of laboratory tests on the bimodal progression of the disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992 Aug;11(8):630-5.

## 8. Bibliografía

13. Dunn D, HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a metaanalysis. *Lancet* 2003 Nov 15;362(9396):1605-11.
14. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms *Am J Dis Child* 1990 Nov;144(11):1210-5.
15. Frederick T, Mascola I, Eller A, O'Neil L, Byers B. Progression of human immunodeficiency virus disease among infants and children infected perinatally with human immunodeficiency virus or through neonatal blood transfusion. Los Angeles County Pediatric AIDS Consortium and the Los Angeles County-University of Southern California Medical Center and the University of Southern California School of Medicine *Pediatr Infect Dis J* 1994 Dec;13(12):1091-7.
16. Barnhart HI, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Hsu HW, et al. Natural history of human Immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the pediatric spectrum disease project. *Pediatrics* 1996 May;97(5):710-6.
17. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 2006 Nov;6(11):726-32.
18. Newell ML, Thorne C. The safety of antiretroviral drugs in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005 Mar;4(2):323-35.
19. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother to child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000 Jun 24;355(9222):2237-44.
20. Maternal viral load and vertical transmission of HIV: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. *AIDS* 1999 Jul 30;13(11):1377-85.
21. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal HIV transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):394-402.

## 8. Bibliografía

22. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med 1999 Aug 5;341(6):385-93.
23. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2005 Feb 1;40(3):458-65.
24. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
25. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2011 Jul 6;(7):CD003510.
26. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann AJ, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads >1000 copies/mL. J Infect Dis 2001 Feb 15;183(4):539-45.
27. Legard-Williams JK, Jamieson DJ, Read JS. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: The Role of Cesarean Delivery. Clin Perinatol 2010 Dec;37(4):777-85.
28. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999 Apr 1;340(13):977-87.
29. World Health Organization (WHO)/HIV/AIDS Programme. Antiretroviral Therapy of HIV infection in Infants and Children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach. June 30, 2010. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65864255/1/9789241599801\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/65864255/1/9789241599801_eng.pdf?ua=1).
30. Expert Panel Secretariat of the National AIDS Plan (PNS); Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO); AIDS Study Group (GeSIDA); Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), Polo Rodríguez R, et al. Executive summary of the Consensus Statement on monitoring HIV: pregnancy, birth, and prevention of mother-to-child transmission. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 May;32(5):311-9.

## 8. Bibliografía

31. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014 Sep;15 Suppl 4:1-77.
32. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
33. The Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare. Consensus document of Gesida/Secretariat of the National AIDS Plan with respect to antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus. (Ministry of Health, Social Services and Equality web site). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp600content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida\\_Ene\\_2019.pdf](http://gesida-seimc.org/wp600content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf).
34. Recommendations of the Secretaria of the National AIDS Plan (SNAP), the Study Group of Aids SGA), the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SSGO) and the Spanish Association of Pediatrics (SAP) for monitoring infection by HIV in relation to the reproduction, pregnancy and the prevention of vertical transmission. Ministry of Health, Social Services and Equality website. Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocEmbarazoMarzo2013.pdf>.
35. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2016 Feb 25;374(8):761-70.
36. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med* 2018 Jan;19(1):e1-e42.
37. Hawkins D, Blott M, Clayden P, de Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, et al. Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women and the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV. *HIV Med.* 2005 Jul;6 Suppl 2:107-48.
38. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective

## 8. Bibliografía

- pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008 May 11;22(8):973-81.
39. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014 Apr 24;28(7):1049-57.
  40. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008 Jan 11;22(2):289-99.
  41. von Linstow ML, Rosenfeldt V, Lebech AM, Storgaard M, Hornstrup T, Katzenstein TL, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Denmark, 1994-2008. *HIV Med* 2010 Aug;11(7):448-56.
  42. Goetghebuer T, Haeltermann E, Marvillet I, Barlow P, Hainaut M, Salameh A, et al. Vertical transmission of HIV in Belgium: a 1986-2002 retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 2009 Jan;168(1):79-85.
  43. Navér L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllenstein K, Lidman K, Gisslén M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003: trends in epidemiology and vertical transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Aug 1;42(4):484-9.
  44. Taylor AW, Nesheim SR, Zhang X, Song R, FitzHarris LF, Lampe MA, et al. Estimated perinatal HIV infection among infants born in the United States, 2002–2013. *JAMA Pediatr* 2017 May 1;171(5):435-442.
  45. Galli L, Puliti D, Chiappini E, Gabiano C, Tovo PA, Pezzotti P, et al. Lower mother-to-child HIV-1 transmission in boys is independent of type of delivery and antiretroviral prophylaxis: the Italian Register for HIV Infection in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Dec 1;40(4):479-85.
  46. UNAIDS. Global Plan towards the Elimination of New HIV Infections among Children by 2015 and Keeping Their Mothers Alive. Disponible en: [https://www.unaids.org/en/resources/documents/2011/20110609\\_JC2137\\_Global-Plan-Elimination-HIV-Children\\_en.pdf](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_en.pdf).
  47. UNAIDS. 90-90-90: un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de SIDA. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/909090>.
  48. UNAIDS. Progress report on the Global Plan. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>.

## 8. Bibliografía

49. UNAIDS. Start Free Stay Free AIDS Free -2017 progress report. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/start-free-stay-free-aids-free-2017-progress-report>.
50. The United States President's Emergency Plan for AIDS Relief (Pepfar). Disponible en <https://www.state.gov/pepfar/>
51. WHO Orientaciones mundiales sobre los criterios y procesos para la validación de la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y la sífilis. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241505888/es/>
52. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Regional Office for Europe. (2017, November 28). HIV/AIDS surveillance in Europe 2017-2016 data. Disponible en: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual\\_HIV\\_Report\\_Cover%2BInner.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual_HIV_Report_Cover%2BInner.pdf).
53. Bertie E, Thorne C, Noguera-Julian A, Rojo P, Galli L, de Martino M, et al. The new face of the pediatric HIV epidemic in Western countries: demographic characteristics, morbidity and mortality of the pediatric HIV-infected population. *Pediatr Infect Dis J* 2015 May;34(5 Suppl 1):S7-13.
54. Frange P, Chaix ML, Veber F, Blanche S. Missed Opportunities for HIV Testing in Pregnant Women and Children Living in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):e60-2.
55. Nesheim SR, Linley L, Gray KM, Zhang T, Shi J, Lampe MA, et al. Country of birth of children with diagnosed HIV infection in the United States, 2008-2014. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Jan 1;77(1):23-30.
56. Cohen S, van Bilsen WP, Smit C, Fraaij PL, Warris A, Kuijpers TW, et al. Country of birth does not influence long-term clinical, virological, and immunological outcome of HIV-infected children living in the Netherlands: a cohort study comparing children born in the Netherlands with children born in Sub-Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015 Feb 1;68(2):178-85.
57. Corbin V, Frange P, Veber F, Blanche S, Runel-Belliard C, Lalande M, et al. Clinical, virological and immunological features of HIV-positive children internationally adopted in France from 2005-2015. *PLoS One* 2018 Sep 28;13(9):e0203438.



## 8. Bibliografía

58. Wolf ER, Beste S, Barr E, Wallace J, McFarland EJ, Abzug MJ, et al. Health Outcomes of International HIV-infected Adoptees in the US. *Pediatr Infect Dis J* 2016 Apr;35(4):422-7.
59. García López Hortelano M, Mellado Peña MJ. International adoption in Spain: Current situation. *An Pediatr (Barc)* 2015 May;82(5):291-2.
60. Miller LC. International adoption: infectious diseases issues. *Clin Infect Dis*. 2005 Jan 15;40(2):286-93.
61. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en España. Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro Nacional de casos de SIDA. Actualización a 30 de Junio de 2018. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida\\_Junio2018.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2018.pdf).
62. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>.
63. Palladino C, Climent FJ, José MI, Jimenez De Ory S, Bellón JM, Guillén S, et al. Causes of death in pediatric patients vertically infected by the human immunodeficiency virus type 1 in Madrid, Spain, from 1982 to mid-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Jun;30(6):495-500.
64. Guillén S, García San Miguel L, Resino S, Bellón JM, González I, Jiménez de Ory S, et al. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med* 2010 Apr;11(4):245-52.
65. Palladino C, Bellón JM, Perez-Hoyos S, Resino R, Guillén S, Garcia D, et al. Spatial pattern of HIV-1 mother-to-child-transmission in Madrid (Spain) from 1980 till now: demographic and socioeconomic factors. *AIDS* 2008 Oct 18;22(16):2199-205.
66. de Mulder M, Yebra G, Navas A, Martin L, de Jose MI, Navarro ML, et al. Trends in drug resistance prevalence in HIV-1-infected children in Madrid: 1993 to 2010 analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Nov;31(11):e213-21.
67. Guillén S, Prieto L, Jiménez de Ory S, González-Granado I, González-Tomé MI, Mellado MJ, et al. [New diagnosis of HIV infection in children]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012 Mar;30(3):131-6.

## 8. Bibliografía

68. de Mulder M, Yebra G, Martín L, Prieto L, Mellado MJ, Rojo P, et al. Drug resistance prevalence and HIV-1 variant characterization in the naive and pretreated HIV-1-infected paediatric population in Madrid, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2011 Oct;66(10):2362-71.
69. Fernández-Cooke E, Rojas P, Holguin A, Tomé MI, Jimenez de Ory S, Mellado MJ, et al. Description and consequences of prescribing off-label antiretrovirals in the Madrid Cohort of HIV-infected children over a quarter of a century (1988-2012). *Antivir Ther* 2016;21(1):65-70.
70. de Mulder M, Yebra G, Navas A, de José MI, Gurbindo MD, González-Tomé MI, et al. High drug resistance prevalence among vertically HIV-infected patients transferred from pediatric care to adult units in Spain. *PLoS One*. 2012;7(12):e52155.
71. Briz V, García D, Méndez-Lagares G, Ruiz-Mateos E, de Mulder M, Moreno-Pérez D, et al. High prevalence of X4/DM-tropic variants in children and adolescents infected with HIV-1 by vertical transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2012 Oct;31(10):1048-52.
72. Palladino C, Briz V, Bellón JM, Climent FJ, de Ory SJ, Mellado MJ, et al. Determinants of highly active antiretroviral therapy duration in HIV-1-infected children and adolescents in Madrid, Spain, from 1996 to 2012. *PLoS One* 2014 May 1;9(5):e96307.
73. Bellon Cano JM, Sánchez-Ramon S, Ciria L, León JA, Gurbindo D, Fortuny C, et al. The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. *Med Sci Monit* 2004 May;10(5):CR179-84.
74. Resino S, Larru B, Maria Bellón J, Resino R, de José MI, Navarro M, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long-term response to nelfinavir in children. *BMC Infect Dis* 2006 Jul 11;6:107.
75. Resino S, Bellon JM, Resino R, Navarro ML, Tomas Ramos J, de Jose MI, et al. Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effect on the survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 1;38(11):1605-12.
76. Álvaro-Meca A, Jensen J, Micheloud D, Díaz A, Gurbindo D, Resino S. Rate of candidiasis among HIV-infected children in Spain in the era of highly active antiretroviral therapy (1997-2008). *BMC Infect Dis* 2013 Mar 4;13:115.

## 8. Bibliografía

77. Micheloud D, Álvaro-Meca A, Jensen J, Díaz A, Resino S. Trend of pneumonia incidence among children infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2012 Jun;31(6):599-601.
78. Jensen J, Álvaro-Meca A, Micheloud D, Díaz A, Resino S. Reduction in mycobacterial disease among HIV-infected children in the highly active antiretroviral therapy era (1997-2008). *Pediatr Infect Dis J* 2012 Mar;31(3):278-83.
79. Alvaro-Meca A, Micheloud D, Jensen J, Díaz A, García-Alvarez M, Resino S. Epidemiologic trends of cancer diagnoses among HIV-infected children in Spain from 1997 to 2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Sep;30(9):764-8.
80. Holgado-Juan M, Holgado-Juan MC, García-Ron MT, Esteban-Fernández FJ, Prieto-Tato LM, Ramos-Amador JT. [Characteristics of a cohort of pregnant women with human immunodeficiency virus infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Mar;31(3):147-51. Spanish.
81. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2012 Oct;31(10):1053-8.
82. Rojano I Luque X, Almeda Ortega J, Sánchez Ruiz E, Fortuny I Guasch C, Bertrán I Sanguès JM, Mur Sierra A, et al. [Trends of HIV mother-to-child transmission in Catalonia, Spain, between 1987 and 2003]. *Med Clin (Barc)* 2007 Oct 13;129(13):487-93. Spanish.
83. Soriano-Arandes A, Noguera-Julian A, Fortuny C; NENEXP Cohort Study Group. Impact of immigration on HIV mother-to-child transmission in Western Europe. *HIV Med*. 2017 Aug;18(7):532-533.
84. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estudio anónimo y no relacionado de prevalencia de anticuerpos anti-VIH en recién nacidos de seis Comunidades Autónomas, 2003-2010. Disponible en [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeRNVIH2003\\_2010.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeRNVIH2003_2010.pdf).
85. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. *AIDS* 1998 Mar 5;12(4):F1-8.

## 8. Bibliografía

86. Judd A, European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS* 2011 Nov 28;25(18):2279-87.
87. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS* 2011 Jan 28;25(3):345-55.
88. Resino S, Resino R, Maria Bellon J, Micheloud D, Gutierrez MD, de Jose MI, et al. Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children. *Clin Infect Dis* 2006 Jul 15;43(2):243-52.
89. Palladino C, Briz V, Policarpo SN, Silveira LF, de Jose MI, Gonzalez-Tome MI, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Jun;29(6):563-6.
90. Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, Yogev R, Cashat M, Wiznia A, et al. Long-term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based highly active antiretroviral therapy regimens in human immunodeficiency virus-infected pediatric subjects. *Pediatrics* 2008 Apr;121(4):e827-35.
91. Resino S, Gurbindo D, Cano JM, Sanchez-Ramon S, Muñoz-Fernandez MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1-infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000 Apr;47(4 Pt 1):509-15.
92. Sanchez-Ramon S, Bellon JM, Resino S, Canto-Nogues C, Gurbindo D, Ramos JT, et al. Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children. *Pediatrics* 2003 Feb;111(2):E168-75.
93. Gurbindo D, Resino S, Sanchez-Ramon S, Leon JA, Munoz-Fernandez MA. Correlation of viral load and CD8 T-lymphocytes with development of neurological manifestations in vertically HIV-1-infected infants. A prospective longitudinal study. *Neuropediatrics* 1999 Aug;30(4):197-204.
94. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

## 8. Bibliografía

95. Ramos JT, de Jose MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Muñoz-Fernandez MA, et al. [Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 May;23(5):279-312.
96. Ley 15/1999 de Protección de datos de carácter personal. BOE N8 298. 43088–43099.
97. Garcia-Merino I, de Las Cuevas N, Jimenez JL, Garcia A, Gallego J, Gomez C, et al. Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010 Feb;26(2):241-4.
98. Garcia-Merino I, de Las Cuevas N, Jimenez JL, Gallego J, Gomez C, Prieto C, et al. The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. *Retrovirology* 2009 Mar 9;6:27.
99. Nso AP, Larru B, Bellon JM, Mellado MJ, Ramos JT, Gonzalez MI, Navarro ML, Muñoz-Fernandez MA, Jose MI. HIV-infected adolescents: relationship between atazanavir plasma levels and bilirubin concentrations. *J Adolesc Health* 2011 Jan;48(1):100-2.
100. Red Española de Investigación del SIDA (RIS) <https://www.redris.es/>.
101. Maturo D, Powell A, Major-Wilson H, Sanchez K, De Santis JP, Friedman LB. Development of a protocol for transitioning adolescents with HIV infection to adult care. *J Pediatr Health Care* 2011 Jan-Feb;25(1):16-23.
102. Abadi J: Transitioning HIV-infected adolescents into adult care. 2011. Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/748356>.
103. Centers for Disease Control and Prevention: Fact sheet: HIV/AIDS among youth. Disponible en <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/youth/>
104. Freed GL, Hudson EJ. Transitioning children with chronic diseases to adult care: current knowledge, practices, and directions. *J Pediatr* 2006 Jun;148(6):824-7.
105. Lewis-Gary MD. Transitioning to adult health care facilities for young adults with a chronic condition. *Pediatr Nurs* 2001 Sep-Oct;27(5):521-4.
106. Por J, Golberg B, Lennox V, Burr P, Barrow J, Dennard L. Transition of care: health care professionals' view. *J Nurs Manag* 2004 Sep;12(5):354-61.
107. Lotstein DS, McPherson M, Strickland B, Newacheck PW. Transition planning for youth with special health care needs: results from the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2005 Jun;115(6):1562-8.

## 8. Bibliografía

108. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003 Oct;33(4):309-11.
109. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol* 2004 Jan;37(1):4-7.
110. Vigano A, Bedogni G, Manfredini V, Giacomet V, Cerini C, di Nello F, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study. *Clin Drug Investig* 2011;31(6):407-15.
111. Cruz ML, Cardoso CA, Joao EC, Gomes IM, Abreu TF, Oliveira RH, et al. Pregnancy in HIV vertically infected adolescents and young women: a new generation of HIV-exposed infants. *AIDS* 2010 Nov 13;24(17):2727-31.
112. Judd A, Ferrand RA, Jungmann E, Foster C, Masters J, Rice B, et al. Vertically acquired HIV diagnosed in adolescence and early adulthood in the United Kingdom and Ireland: findings from national surveillance. *HIV Med* 2009 Apr;10(4):253-6.
113. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008 Feb 1;197(3):398-404.
114. Clemente MI, Alvarez S, Serramia MJ, Turriziani O, Genebat M, Leal M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the antiretroviral activity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV type-1-infected T-lymphocytes: role of multidrug resistance protein 4. *Antivir Ther* 2009;14(8):1101-11.
115. Genebat M, Ruiz-Mateos E, Leon JA, Gonzalez-Serna A, Pulido I, Rivas I, et al. Correlation between the Trofile test and virological response to a short-term maraviroc exposure in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009 Oct;64(4):845-9.
116. Palladino C, Briz V, Gonzalez-Tome MI, Leon Leal JA, Navarro ML, de Jose MI, et al. Short communication: evaluation of the effect of enfuvirtide in 11

## 8. Bibliografía

- HIV-1 vertically infected pediatric patients outside clinical trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010 Mar;26(3):301-5.
117. Resino S, Micheloud D, Lorente R, Bellon JM, Navarro ML, Munoz-Fernandez MA. Adipokine profiles and lipodystrophy in HIV-infected children during the first 4 years on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2011 Jan;12(1):54-60.
118. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team, Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011 Apr;11(4):273-83.
119. Cambon-Thomsen A, Thorisson GA, Mabile L, Andrieu S, Bertier G, Boeckhout M, et al. The role of a Bioresource Research Impact Factor as an incentive to share human bioresources. *Nat Genet* 2011 Jun;43(6):503-4.
120. Briz V, Palladino C, Navarro M, Jimenez de Ory S, Gonzalez-Tome M, Leon J, et al. Etravirine based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected paediatric patients. *HIV Med* 2011 Aug;12(7):442-6.
121. Ferrando-Martinez S, Casazza JP, Leal M, Machmach K, Munoz-Fernandez MA, Viciano P, Koup RA, Ruiz-Mateos E. Differential Gag-Specific Polyfunctional T Cell Maturation Patterns in HIV-1 Elite Controllers. *J Virol* 2012 Apr;86(7):3667-74.
122. Soler-Palacin P, Melendo S, Noguera-Julian A, Fortuny C, Navarro ML, Mellado MJ, et al. Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens. *AIDS* 2011 Jan 14;25(2):171-6.
123. Noguera-Julian A, Provencs AC, Soler-Palacin P, Espiau M, Mur A, Mendez M, et al. Pandemic influenza a (2009 H1N1) in human immunodeficiency virus-infected catalan children. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Feb;30(2):173-5.
124. World AIDS Day Report 2014 (UNAIDS web site); 2015. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2686\\_WAD2014report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf).

## 8. Bibliografía

125. HIV/AIDS surveillance in Europe (ECDC web site); 2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillancereport-Europe-2013.pdf>.
126. Luzuriaga K. Mother-to-child transmission of HIV: a global perspective. *Curr Infect Dis Rep* 2007 Nov;9(6):511-7.
127. Chadwick EG, Pinto J, Yogev R, Alvero CG, Hughes MD, Palumbo P, et al. Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Mar;28(3):215-9.
128. de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, Fortuny C, Navarro ML, Soler-Palacín P, et al. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis* 2013 Jan 2;13:2.
129. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2233-44.
130. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, Thuret I, Douard D, Firtion G, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2004 Dec 1;39(11):1692-8.
131. Prendergast A, Mphatswe W, Tudor-Williams G, Rakgotho M, Pillay V, Thobakgale C, et al. Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-infected African infants. *AIDS* 2008 Jul 11;22(11):1333-43.
132. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2006. *BJOG* 2008 Aug;115(9):1078-86.
133. Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A, Lundgren JD. Indicator disease guided testing for HIV—the next step for Europe? *HIV Med* 2008 Jul;9 Suppl 2:34-40.
134. Ross CE, Tao G, Patton M, Hoover KW. Screening for human immunodeficiency virus and other sexually transmitted diseases among U.S. women with prenatal care. *Obstet Gynecol* 2015 May;125(5):1211-6.
135. Kissin DM, Akatova N, Rakhmanova AG, Vinogradova EN, Voronin EE, Jamieson DJ, et al. Rapid HIV testing and prevention of perinatal HIV



## 8. Bibliografía

- transmission in high-risk maternity hospitals in St. Petersburg, Russia. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Feb;198(2):183.e1-7.
136. Johnson M, Afonina L, Haanyama O. The challenges of testing for HIV in women: experience from the UK and other European countries. *Antivir Ther* 2013;18 Suppl 2:19-25.
137. Navér L, Albert J, Böttiger Y, Carlander C, Flamholz L, Gisslén M, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish recommendations 2013. *Scand J Infect Dis* 2014 Jun;46(6):401-11.
138. Short CE, Taylor GP. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014 Mar;12(3):293-306.
139. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, Hoesli I, Gintelmaier A, Lyons F, et al. National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe—how do countries differ? *Eur J Public Health* 2013 Dec;23(6):1053-8.
140. Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, Duong T, Elford J, Thorne C, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe:2000–2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011 Aug 1;57(4):326-33.
141. Jiménez de Ory S, González-Tomé MI, Fortuny C, Mellado MJ, Soler-Palacin P, Bustillo M, et al. New diagnoses of human immunodeficiency virus infection in the Spanish pediatric HIV Cohort (CoRISpe) from 2004 to 2013. *Medicine (Baltimore)* 2017 Sep;96(39):e7858.
142. 2010 ICD-9-CM Diagnosis Codes. <http://www.icd9data.com/>.
143. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(No. RR-12).
144. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población. [http://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176951&menu=resultados&idp=1254735572981](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=resultados&idp=1254735572981).
145. Del Amo J, Likatavičius G, Pérez-Cachafeiro S, Hernando V, González C, Jarrín I, et al. The epidemiology of HIV and AIDS reports in migrants in the 27 European Union countries, Norway and Iceland: 1999–2006. *Eur J Public Health* 2011 Oct;21(5):620-6.
146. Gemma R, Martínez JM, García AM, Benavides FG, Ronda E. From the boom to the crisis: changes in employment conditions of immigrants in Spain and their effects on mental health. *Eur J Public Health* 2014 Jun;24(3):404-9.

## 8. Bibliografía

147. Velo-Higueras C, Cuéllar-Flores I, Sainz-Costa T, Navarro-Gómez ML, García-Navarro C, Fernández-McPhee C et al. Young adults and HIV. Awareness and risk behaviour of a group living in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019 Mar;37(3):176-182.
148. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016 Jul 12;316(2):171-81.
149. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized drug use (Chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS* 2018 Mar;32(3):112-118.
150. Centers for Disease Control and Prevention. Sexual Risk Behaviors: HIV, STD, & Teen Pregnancy Prevention. 2017.
151. Slogrove AL, Mahy M, Armstrong A, Davies MA. Living and dying to be counted: What we know about the epidemiology of the global adolescent HIV epidemic. *J Int AIDS Soc* 2017 May 16;20(Suppl 3):21520.
152. Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, Rhodes T; United Nations Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among IDU in Developing and Transitional Countries. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS* 2004 Nov 19;18(17):2295-303.
153. World Health Organization (WHO)/Human reproduction programme. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/congenital-syphilis/WHO-validation-MTCT/en/>.
154. Committee on Pediatric AIDS, Emmanuel PJ, Martinez J. Adolescents and HIV infection: the pediatrician's role in promoting routine testing. *Pediatrics* 2011 Nov;128(5):1023-9.
155. Giraudon I, Forde J, Maguire H, Arnold J, Permalloo N. Antenatal screening and prevalence of infection: surveillance in London, 2000-2007. *Euro Surveill*. 2009 Mar 5;14(9):8-12.

## 8. Bibliografía

156. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, González Tomé MI, Gurbindo MD, de José MI, et al. The CD4/CD8 Ratio as a Marker T-cell Activation, Senescence and Activation/Exhaustion in Treated HIV-Infected Children and Young Adults. *AIDS* 2013 Jun 1;27(9):1513-6.
157. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55(4):489-98.
158. Hierro, M. Latin American migration to Spain: Main reasons and future perspectives. *International Migration*, 2013 Mar 54(1):64-83.
159. Robert G, Martínez JM, García AM, Benavides FG, Ronda E. From the boom to the crisis: changes in employment conditions of immigrants in Spain and their effects on mental health. *Eur J Public Health* 2014 Jun;24(3):404-9.
160. Gotsens M, Malmusi D, Villarroel N, Vives-Cases C, Garcia-Subirats I, Hernando C, et al. Health inequality between immigrants and natives in Spain: the loss of the healthy immigrant effect in times of economic crisis. *Eur J Public Health* 2015 Dec;25(6):923-9.
161. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Consensus document on treatment of tuberculosis exposure and latent tuberculosis infection in children]. *An Pediatr (Barc)* 2006 Jan;64(1):59-65. Spanish.
162. Mandalakas AM, Starke JR. Tuberculosis screening in immigrant children. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Jan;23(1):71-2.
163. Patel K, Hernán MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Dyke RB, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clin Infect Dis* 2008 Jun 1;46(11):1751-60.

---

## 9 RESUMEN

### **9. RESUMEN**

El resumen se ha estructurado según los diferentes apartados, correspondientes a cada uno de los artículos.

#### **Resumen objetivo 1**

En España hay aproximadamente entre 1.100 y 1.200 niños VIH<sup>+</sup> en seguimiento. Sin embargo, no existe ningún registro nacional que recoja los datos de estos niños.

En 2008 se creó CoRISpe, la Cohorte de la Red Española de VIH en Pediatría, una cohorte abierta, multicéntrica, retrospectiva y prospectiva. CoRISpe se compone de dos nodos, nodo 1 y 2, que abarcan prácticamente todo el territorio de España. Setenta y cinco hospitales participan desde 2008 en CoRISpe. Todos los datos de los niños VIH<sup>+</sup> incluidos en CoRISpe se recogen de forma retrospectiva desde el año 1995 y prospectiva desde el año 2008. En este artículo se describe la noción de CoRISpe, su papel, estructura, funcionamiento y el proceso por el que los niños VIH<sup>+</sup> son transferidos desde las unidades pediátricas a las unidades de adultos.

El principal objetivo de CoRISpe es contribuir a ampliar el conocimiento científico sobre la infección por el VIH pediátrico, proporcionando datos demográficos, sociopsicológicos, clínicos y de laboratorio de pacientes pediátricos VIH<sup>+</sup>. Su propósito es permitir la realización de estudios de investigación de alta calidad sobre los niños VIH<sup>+</sup>.

#### **Resumen objetivo 2**

##### ***Introducción***

La infección por el VIH por transmisión vertical ha disminuido en los PAI en las últimas décadas, pero no hay estudios en España sobre las vías de transmisión del VIH en niños. Nuestro objetivo ha sido estudiar las características y tendencias de nuevos diagnósticos en niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical en España, entre los años 2004 y 2013.

##### ***Métodos***

Se seleccionaron los niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical diagnosticados entre los años 2004 y 2013, con edades comprendidas entre 0 y 18 años e incluidos en

## 9. Resumen

CoRISpe. Se analizaron datos demográficos, clínicos, inmunológicos y virológicos en el momento del diagnóstico. La tasa de nuevos diagnósticos de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical se calculó como el número de casos por cada 100 000 habitantes. Por último, se obtuvieron los datos obstétricos de las madres de niños nacidos en España y los datos de profilaxis en el parto y posparto.

### ***Resultados***

Se incluyeron en el estudio un total de 218 niños VIH<sup>+</sup>. De estos niños, 182 (83.5%) fueron infectados por transmisión vertical, y 125 de esos 182 niños (68.7%) nacieron en España. Los niños VIH<sup>+</sup> nacidos en España, infectados por vía vertical, se diagnosticaron a una edad más temprana y estaban en mejor situación clínica e inmunológica en el momento del diagnóstico que los niños VIH<sup>+</sup> extranjeros. La tasa de nuevos diagnósticos de niños VIH<sup>+</sup> por transmisión vertical se redujo de 0.09 casos/100 000 habitantes en 2004 a 0.03 casos/100 000 habitantes en 2013, debido a la disminución de la tasa de nuevos diagnósticos de los niños nacidos en España (0.08 en el año 2004 frente a 0.01 en el año 2013). De 107 madres de niños VIH<sup>+</sup> infectados por transmisión vertical nacidos en España, en las que se pudo obtener el diagnóstico en el momento que fueron diagnosticadas de VIH, un total de 60 (56.1%) se diagnosticaron en el momento del parto o después de este.

### ***Conclusiones***

La mejora en el acceso a las PMTCT por vía vertical ha dado lugar a una disminución de nuevas infecciones en niños españoles. Se debería ofrecer la prueba del VIH a niños inmigrantes, especialmente a los niños que proceden de países con alta prevalencia de VIH, para que puedan disponer de un diagnóstico en las fases tempranas de la infección.

### **Resumen objetivo 3**

#### ***Antecedentes***

Se han realizado pocos estudios en España, a nivel nacional, sobre la transmisión vertical del VIH en la era del TARc. Los principales objetivos fueron estudiar los cambios sociodemográficos y las tendencias en las tasas de diagnósticos y transmisión vertical del VIH en España, entre los años 1997 y 2015.

#### ***Métodos***

Se realizó un estudio retrospectivo con datos de CoRISpe y el CMBD. Se seleccionaron los niños VIH<sup>+</sup> diagnosticados entre los años 1997 y 2015. Se analizaron sus datos sociodemográficos, clínicos, inmunoviroológicos y los de sus madres en cuatro periodos de calendario (P1: 1997-2000; P2: 2001-2005; P3: 2006-2010; P4: 2011-2015). Se calcularon también las tasas de diagnóstico y de la transmisión vertical por el VIH entre los años 1997 y 2015.

#### ***Resultados***

Se incluyeron 532 niños VIH<sup>+</sup> en el estudio. De ellos, 406 eran españoles (76.3%) y 126 inmigrantes (23.7%). Se observó un descenso en el número de diagnósticos de VIH a lo largo de los periodos de calendario (203 [38.2%] niños en P1, 149 [28%] en el P2, 130 [24.4%] en el P3 y 50 [9.4%] en P4. Se observó también un descenso en el número de niños españoles VIH<sup>+</sup> por vía vertical (P1, 174 [46.6%], P2, 115 [30.8%], P3, 65 [17.4%] y P4, 19 [5.1%]). Sin embargo, se observó un aumento en el número de diagnósticos del VIH por contacto sexual (P1: 0%; P2: 1.3%; P3: 4.6%; P4: 16%). Las tasas de nuevos diagnósticos y de transmisión vertical del VIH en los niños españoles disminuyeron de 0.167 a 0.005 casos por cada 100 000 habitantes y de 11.4% a 0.5% entre los años 1997 y 2015, respectivamente.

#### ***Conclusiones***

Se observó un descenso en cuanto a diagnósticos y transmisión vertical del VIH, pero también un aumento en los diagnósticos de la infección por el VIH por vía sexual en adolescentes. Se deberían realizar campañas públicas de sensibilización dirigidas a adolescentes, para prevenir la infección por el VIH por contacto sexual.

### **Resumen objetivo 4**

#### ***Antecedentes***

Los niños VIH<sup>+</sup> que nacen en países de bajos recursos emigran a los PAI, pero se conoce poco de los motivos para emigrar y de la evolución clínica durante su seguimiento.

#### ***Métodos***

En este estudio, se seleccionaron de CoRISpe los niños inmigrantes VIH<sup>+</sup> que tuvieron su primera visita médica en España, en UPVIH, entre los años 2004 y 2013. Se analizaron sus datos sociodemográficos, clínicos, inmunoviológicos y antropométricos en su primera y última visita médica, según el momento de diagnóstico de la infección por el VIH, el origen y el motivo para emigrar (n=135).

#### ***Resultados***

Se observó un incremento del %CD4 durante el seguimiento. Treinta y cuatro niños (25.2%) se perdieron en el seguimiento tras un corto período de tiempo (mediana 1.3 años [RIC: 0.3-2.7]). De estos 34 niños, 28 recibían tratamiento antirretroviral, y 11 (39.3%) presentaron carga viral detectable (>50 copias/mililitro) en la última visita. El tiempo transcurrido desde la llegada de los niños a España hasta el diagnóstico de la infección por el VIH fue mayor en los niños que llegaron por motivos familiares (mediana 60 días [RIC: 15-240]).

#### ***Conclusiones***

Deberían establecerse programas de salud pública para lograr un diagnóstico temprano de la infección por el VIH y se deberían evitar las pérdidas en el seguimiento.



---

## **10 ANEXOS**

## 10. Anexos

### **10.1 ARTÍCULO 1**

**CORRESPONDENCE**

**Open Access**

# A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe)

Ma Isabel de Jose<sup>1\*</sup>, Santiago Jiménez de Ory<sup>2</sup>, Maria Espiau<sup>3</sup>, Claudia Fortuny<sup>4</sup>, Ma Luisa Navarro<sup>5</sup>, Pere Soler-Palacín<sup>3</sup>, Ma Angeles Muñoz-Fernandez<sup>2\*</sup> and from the working groups of CoRISpe and HIV HGM BioBank

## Abstract

There are approximately from 1,100 to 1,200 HIV-infected children in a follow-up in Spain. In 2008 an open, multicentral, retrospective and prospective Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe) was founded. The CoRISpe is divided into the node 1 and node 2 representing geographically almost the whole territory of Spain. Since 2008 seventy-five hospitals have been participating in the CoRISpe. All the retrospective data of the HIV-infected children have been kept in the CoRISpe since 1995 and prospective data since 2008. In this article we are going to present the notion of CoRISpe, its role, the structure, how the CoRISpe works and the process how a child is transferred from Paediatric to Adults Units.

The main objective of the CoRISpe is to contribute to furthering scientific knowledge on paediatric HIV infection by providing demographic, sociopsychological, clinical and laboratory data from HIV-infected paediatric patients. Its aim is to enable high-quality research studies on HIV-infected children.

**Keywords:** HIV paediatric cohort, Paediatric HIV infection, Spanish HIV HGM biobank

## Background

Current treatment to prevent mother-to-child transmission (MTCT) of HIV is very different from that a few years ago [1]. In the first years of HIV infection there were not treatments for HIV-infected children [2,3]. In the years from 1985 to 1996 children were treated with monotherapy or combination therapy [4]. Since then, highly active antiretroviral therapy (HAART) has been used [5-9]. Spain has had free general access to HAART since 1996. By the end of 2011 there have been around from 1,000 to 1,200 children diagnosed with HIV, all of them infected through MTCT. Vertically HIV-infected children have unique significance because the HIV infection takes place in immature immune and nervous systems, which is of particular interest to researchers [10-12].

A treatment immediately used after the birth has made a tremendous difference to the HIV-infected children. At the present moment it is not known how the HAART era will affect the health and the survival of these children [13]. Today HIV-infected infants and children survive to adolescence and adulthood. The challenge of providing HIV care involves both acute and chronic, life-long care. Families and health providers are interested in all aspects of child's progress and how HIV may affect her/his performance in everyday tasks. In Spain the first HIV-infected child was diagnosed in 1980. At present he is 32 years old [14].

There is no the National Registry of HIV-infected children and adults in Spain. The only Registry, which exists, is the National Registry of AIDS. The main objective of the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe) is to contribute to furthering scientific knowledge on paediatric HIV infection by providing the demographic (the country of birth, nationality of the parents, the date of birth, the date of diagnosis, the day of death, sex, race, etc), sociopsychological (educational level of parents, foster parents, social status of the child)

\* Correspondence: [ijose.hulp@salud.madrid.org](mailto:ijose.hulp@salud.madrid.org); [mmunoz.hgugm@salud.madrid.org](mailto:mmunoz.hgugm@salud.madrid.org)

<sup>1</sup>Servicio Infecciosas Infantil, Hospital Universitario "La Paz", Paseo de la Castellana 26, Madrid 128046, Spain

<sup>2</sup>Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular. Spanish HIV HGM BioBank. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" and Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, C/Dr. Esquerdo 46, Madrid 28007, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article

family, etc), clinical (HIV-progression, different illness related to HIV infection, the percentage and absolute number of CD4 and CD8, the level of plasma viral load, etc) and laboratory data (the level of cholesterol, triglycerides, transaminases, leucocytes, lymphocytes, etc). Its aim is to enable high-quality research studies on HIV-infected children.

### The role of the CoRISpe

The CoRISpe was founded in 2008 and was set up in accordance with the Spanish official law on protection of personal data [15]. We would like to emphasize the fact that it is difficult to find an electronic database (CoRISpe) containing demographic, sociopsychological, clinical and laboratory data of HIV-infected children nationally, mainly because these children are widely spread in various cities and are taken care of by different paediatricians. At the moment there are 84 hospitals with HIV-infected children in Spain and 75 of these hospitals are included in the CoRISpe representing geographically almost the entire territory of Spain (the highest number of HIV-infected children can be seen in Catalonia, Madrid Community and Andalusia; Figure 1A). These hospitals are responsible for entering the dataset into the electronic database. Retrospective

data have been collected since 1995 and prospective data since 2008. There are only 7 hospitals, which treat HIV-1 infected children not included in the CoRISpe.

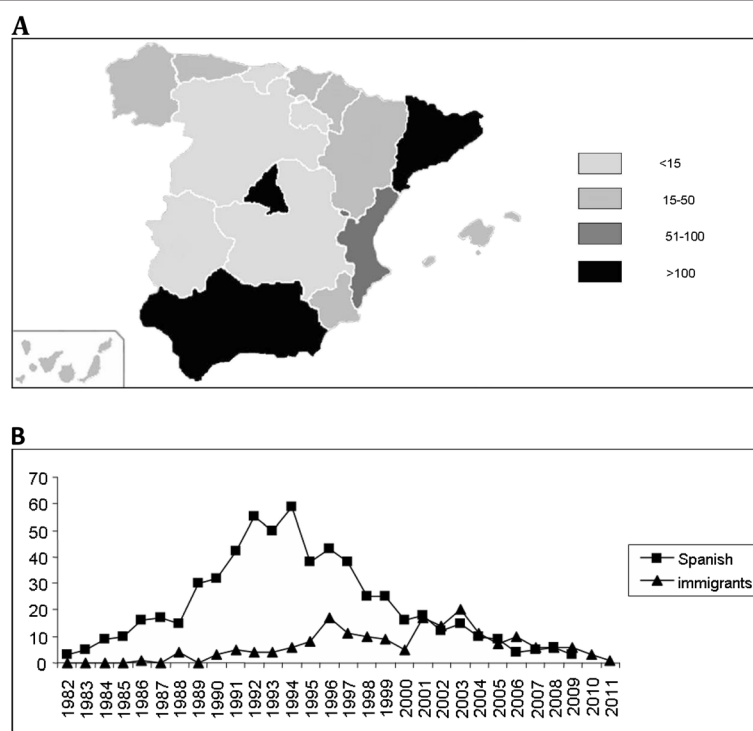
To obtain a database of high quality we contact all paediatricians in Spain, and explain the objectives of the CoRISpe project trying to encourage co-operation. The CoRISpe electronic database allows remote data entry by clinicians themselves and is password protected. The confidentiality and security of the patients' data are strictly guarded and respected [15].

### The structure

The CoRISpe consists of the Steering Committee, Ethical Committee and two coordinators in the position of directors whose responsibility is to guarantee the correct performance of the CoRISpe. The Steering Committee represented by clinical researchers and participating institutions has created the basic regulations for the Internal Organization of the CoRISpe and participates in the scientific reviews of the procedures.

The Ethical Committee revises the agreements on the patients' consents and/or assents made with different hospitals. All research projects presented in the CoRISpe have to be approved by the Ethical Committee.

The CoRISpe also has a data manager responsible to the Coordinators who clarifies any queries and gives



**Figure 1 A.** The number of HIV-infected children for each Autonomous Community is represented in the colours indicated. The highest number of HIV-infected children can be seen in Catalonia, Madrid Community and Andalusia. **B.** Spanish: HIV-infected children born in Spain parents; Immigrants: immigrants or the HIV-infected children of the immigrants.

professional advice. To increase the quality of the dataset, regular trips on a three-month basis are made by the data manager to the hospitals participating in the CoRISpe.

### **The way the CoRISpe works**

To provide data to the CoRISpe the parents or a legal representative of an HIV-infected child must sign an informed consent form in which the discomforts associated with obtaining the clinical and laboratory data as well as the research objectives are clearly explained. The CoRISpe respects the Declaration of Helsinki, which states that although parents or a legal representative of a child sign the consent, a child is required to give her/his assent for the participation in the study if s/he is able to do so. If after having read the assent, a child decides not to participate in the study, this decision must be respected. These informed consent and assent forms must be approved by the Ethical Committee. As a general rule, the consent can be cancelled at any time [16,17].

All the participating hospitals send to the CoRISpe the retrospective (since 1995) and prospective (since 2008) dataset of the HIV-infected children, who fulfill the inclusion criteria and have been in the clinical follow-up through the online application. By the inclusion criteria we understand: 1. The age – younger than 18 years old at the moment of the diagnosis in the Paediatric Unit; 2. The Diagnosis of the HIV infection confirmed; 3. The predicted follow-up in the hospital and 4. The children who have seen a paediatrician at least once since 1st of January 1995. The follow-up visits of the children take place every three months and are fixed by paediatricians. There are records for teenagers and adults in the database [18]. The follow-up of each child ends when a child dies or changes to a no-CoRISpe hospital.

The electronic database applications have been designed in accordance with the norms of data protection in force and guarantee the security access pursuant to Ley Orgánica 15/1999, de 13 of December [15]. Each paediatrician has an exclusive user account, which enables the user to access her/his own data and to update the data.

The CoRISpe, which is located in the Hospital General Universitario Gregorio Marañón, provides a profound quality internal control on a regular basis. The potential errors of CoRISpe data are returned to each participating hospital for checking every 6 months. A specialised agency carries out a CoRISpe external audition verifying if the database information is in accordance with clinical records of the HIV-infected patients. This audition is performed annually on 10% of the clinical records in each hospital.

Any researcher who is a member of the RED RIS [19] or anyone who is in collaboration with a member can

apply for the CoRISpe dataset as long as the project is scientifically, technically and ethically viable. A researcher must complete a data release application to receive data. This application must be submitted to the members of the Steering Committee for an evaluation. If the project is approved of, a researcher signs a release agreement with the coordinators of the CoRISpe where the commitments of both parts regarding the usage of information, criteria of follow-ups, authorship and spread of results are stated. The CoRISpe is responsible for supplying the dataset needed to carry out projects. Once the above data have been given, the principal researcher sends a scientific report containing the project results once a year so that the CoRISpe could keep updated records on all the projects. The CoRISpe does not charge any fee for providing data to research groups.

There is a special authorship policy for publications as well as for abstracts/ communication presented to the congress and approved by the Steering Committee. Regardless the amount of work each writer puts, s/he will appear on the list of authors of a given article in proportional turns among all the researchers of the participating centres.

The CoRISpe organises a general meeting with the Steering Committee and paediatricians from all the parts of Spain once a year to evaluate the stage of the objective and to plan new aims, projects, studies and numbers of research. Also, the CoRISpe prepares professional training, symposia, conferences and scientific fora.

### **Transition from paediatric to adults units**

#### ***The criteria to establish the age of HIV-infected children to be transferred to the Adult Units***

The chronological and cognitive limits of the adolescent period are unclear as there are several theoretical and practical approaches [20]. WHO recognizes the adolescent age as the period between 12 and 21 years. The American Academy of Paediatrics between 13 and 21 years [21], whereas for the CDC adolescence lasts up to the age of 24 [22]. In Spain, adolescence ends at the age of 18 when an individual acquires legal autonomy.

The transfer of an adolescent suffering from a chronic disease (heart disease, cystic fibrosis, diabetes) to the Adult Unit is usually difficult [23-28]. Therefore, the records stored by the transfer units of those adolescents suffered from chronic diseases can be used as a point of reference for the transfer units of HIV-infected children taking into consideration the scarcity of data of the last ones [20,21].

#### ***The way to obtain the dataset from the Adult Units***

It is very important to know what happens with the vertically HIV-infected children who have been

**Table 1 Demographic, immunological and virological profile of the vertically-HIV infected patients in the CoRISpe**

	Group A <18 years N=520	Group B ≥18 years N=282	Total N=802
Age (years) mean (range)	12,6 (0,04-17,98)	22 (18,1-29,7)	15,1 (0,04-29,7)
Sex: N (%)			
Male	241 (46,3)	127 (45)	368 (45,9)
Female	279 (53,7)	155 (55)	434 (54,1)
Origin: N (%)			
Spain	353 (67,9)	261 (92,5)	614 (76,6)
Sub-Saharan Africa	102 (19,6)	7 (2,5)	109 (13,6)
Latin America	39 (7,5)	7 (2,5)	46 (5,7)
North Africa	10 (1,9)	3 (1,1)	13 (1,6)
East Europe	9 (1,7)	0 (0,0)	9 (1,1)
Asia	4 (0,8)	1 (0,3)	5 (0,6)
West Europe	3 (0,6)	3 (1,1)	6 (0,8)
Time of identification of infection			
At Birth	79 (15,2)	11 (3,9)	90 (11,2)
After Birth (asymptomatic)	264 (50,8)	160 (56,7)	424 (52,9)
After Birth (symptomatic)	151 (29)	87 (30,9)	238 (29,7)
Unknown	26 (5)	24 (8,5)	50 (6,2)
Group age at 1 <sup>st</sup> presentation (years)			
<1	316 (60,8)	104 (36,9)	420 (52,3)
1-5	150 (28,8)	132 (46,8)	282 (35,2)
≥6	54 (10,4)	46 (16,3)	100 (12,5)
Group year of 1 <sup>st</sup> presentation (years)			
1975-1990	0 (0,0)	73 (25,9)	73 (9,1)
1991-2000	289 (55,6)	199 (70,6)	488 (60,8)
2001-2011	231 (44,4)	10 (3,5)	241 (30,1)
Group age at most recent follow-up visit (years)			
0-5	70 (13,5)	0 (0,0)	70 (8,7)
6-11	209 (40,2)	0 (0,0)	209 (26,1)
12-17	241 (46,3)	0 (0,0)	241 (30)
≥18	0 (0,0)	282 (100)	282 (35,2)
CDC: N (%)			
N-A	270 (51,9)	91 (32,3)	361 (45)
B	127 (24,4)	106 (37,6)	233 (29,1)
C	123 (23,7)	85 (30,1)	208 (25,9)
Co-infections: N (%)			
HCV	24 (4,6)	31 (11)	55 (6,9)
HBV	7 (1,3)	3 (1,1)	10 (1,3)
CMV	19 (3,7)	3 (1,1)	22 (2,7)
Other	4 (0,8)	2 (0,7)	6 (0,7)
No Co-infections	466 (89,6)	243 (86,1)	709 (88,4)
Immunological status (%CD4) N (%)			
<15%	9 (1,8)	20 (7,1)	29 (3,6)
15-25%	49 (9,4)	49 (17,4)	98 (12,3)

**Table 1 Demographic, immunological and virological profile of the vertically-HIV infected patients in the CoRISpe (Continued)**

>25%	462 (88,8)	183 (64,9)	645 (80,4)
Unknown	0 (0,0)	30 (10,6)	30 (3,7)
Viral load (copies/ml) N (%)			
<50	341 (65,6)	134 (47,5)	475 (59,2)
50-10000	92 (17,7)	83 (29,4)	175 (21,8)
>10000	27 (5,2)	36 (12,8)	63 (7,9)
Unknown	60 (11,5)	29 (10,3)	89 (11,1)

transferred to the Adult Units. These vertically HIV-infected adults have different social, psychological, clinical, immunological, neurological and virological characteristics from the patients infected by different ways [29-32]. To obtain data from the Adult Units a paediatrician contacts an adult clinician to explain the objective of the CoRISpe and then their collaboration begins. A coordinator of the CoRISpe contacts an adult clinician and requests him to complete the online form.

#### **Building efficient contacts between paediatricians, adult clinicians and patients**

In the first year the clinical contact between a paediatrician and an adult clinician and a child who is in the process of becoming an adult patient must be well established to work efficiently. Very often the second year brings confusion because a HIV-vertically infected adult, not a child any more, is entitled to choose her/his doctor and to change a hospital. At that moment the contact between a paediatrician and a child is broken. In some cases it is difficult to find an adult patient and match her/his data with the data when s/he was a child. Therefore, at present we have a low level of follow-up of vertically infected young people once they are transferred to the Adult Units.

#### **General data**

The entire population of HIV-1 infected children calculates for 1,100 to 1,200 in Spain. Up to now the CoRISpe has recruited 838 patients. Some of the patients of 262-362, which is a difference between 1,100-1,200 and 838 has not obtained the Ethical Committee approval and some of them has not signed the inform consent because they do not want to participate in the CoRISpe. Out of 838 patients 802 (95.7%) were vertically HIV-infected. At this moment we cannot calculate the rate of loss-to-follow-up of the CoRISpe because we do not have the number of dead patients and those who interrupted the treatment. We are in the process of getting the data from paediatricians. The data of the 802 vertically HIV-infected patients included in the CoRISpe

are shown in the Table 1. Vertically HIV-infected patients according to the year of birth and if the patients were born in Spain or somewhere else (Figure 1B).

We divided the 838 HIV-infected children into two groups. The group A: 536 children <18 years old that had a follow-up in the Paediatric Units. Out of 536 patients 520 (97%) were vertically HIV-infected of average 12.6 years old (range from 0.04 to 17.98 years old). 53.7% out of 520 were girls. 353 (67.9%) out of 520 patients were born in Spain from Spanish parents, 167 (32.1%) out of 520 were immigrants or the children of the immigrants (Table 1). Fifty-four out of 520 (10.4%) children were also co-infected by other viruses such as HCV, HBV or CMV.

The group B: 302 HIV-infected patients ≥18 years of age were transferred to the Adult Units. Out of 302 HIV-infected patients 282 (93.4%) were vertically HIV-infected of average 22 years old (range from 18.1 to 29.7 years old). 155 (55%) out of 282 were girls. The average age of the patients followed up in the Adult Units was 2.38 years (range from 1.5 to 4.8 years old). 261 (92.5%) were born in Spain from Spanish parents and only 7.5% were immigrants or the children of the immigrants (Table 1).

At the moment we are in the process of getting data from the Adult Units as so far we have only been working with the Pediatric Units. The antiretroviral treatment of only 484 children out of 520 has been available. In 21 HIV-infected children the treatment was interrupted and 3 did not receive any antiretroviral treatment. 460 patients out of 484 received the HAART. 225 (48.9%) patients received 2 nucleoside analogs and protease inhibitors. Moreover, 141 (30.7%) patients received 2 nucleoside analogs and 1 non analog, 42 (9.1%) patients 1 nucleoside analog, 1 nucleoside non analog and 1 protease inhibitor, 14 (3%) patients took 3 nucleoside analogs, 24 (5.2%) patients received various treatments including CCR5 enter inhibitor or integrase inhibitors. Finally, 14 (3%) patients took monotherapy with IPs. The most used antiretroviral drugs in the CoRISpe were Lopinavir/r (51.1%), 3TC (40%), ABV (39.1%) and FTC (30.2%) [13].



It is important to point out that there is a close co-operation between the CoRISpe and the Spanish Paediatric HIV BioBank [16]. We have done seven research projects with the data provided by the CoRISpe and/or with the samples supplied by the BioBank. The results of all these projects are available to the paediatricians participating in the CoRISpe with a view to improving the state of health of their patients [8,33-44].

## Conclusions

To have the CoRISpe electronic database available has been a very important issue in the research of vertically HIV-infected children since the first years of the pandemic. We have a follow-up of the HIV-infected children in the CoRISpe database of the Paediatric Units and we have been working with these data obtaining interesting results as it is seen in a great number of our published articles [8,16,33-44]. Moreover, the CoRISpe has been collaborating with different European Cohorts (EPPICC, COHERE and PENTA) for many years.

The CoRISpe represents a novel approach to HIV research that might be of general interest not only for basic and clinical research teams working with HIV, but also for those groups trying to establish large networks focused on researching specific clinical problems. It also represents a model to stimulate cooperative research on specific clinical issues.

The main objective of this article has been to present the notion of the CoRISpe, its role and to describe how it works. The new exciting era of personalised medicine is accompanied by the rise in the importance of the databases and the biobanks. The quality of the data of the CoRISpe, the number and quality of the samples stored in the Spanish Paediatric HIV BioBank [16] are required to fulfill the needs of personalised medicine. In the coming years the databases and biobanks will represent the most important structures through which a high number of researches in the majority of scientific fields will be carried out.

## Abbreviations

CoRISpe: Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network; MTCT: Mother-to-child transmission; HAART: Highly active antiretroviral therapy.

## Competing interests

We declare that we have no conflict of interest.

## Authors' contributions

M<sup>o</sup>IJ and MAMF conceived the study, designed and wrote the manuscript. M<sup>o</sup>IJ, MAMF and SJ designed the CoRISpe database. SJ and ME provided and analyzed the patients' data. M<sup>o</sup>IJ, MAMF, CF, SJ, MN and PS prepared the figures and tables. M<sup>o</sup>IJ, MAMF, CF, MN and PS discussed the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgments

**Steering Committee of the CoRISpe (alphabetical order)** De José, MI (Coordinator of the CoRISpe-1 March 2008/January 2010); Fortuny, C (Coordinator of the CoRISpe-2 March 2008/January 2010); Gurbindo, D; León

JA; Martín Fontelos, P; Mellado, MJ; Muñoz-Fernández, MA; Navarro, M (coordinator of the CoRISpe-1, since January 2010); Soler, P (Coordinator of the CoRISpe-2, since January 2010).

## Participating Centres (Autonomous Community in the alphabetical order): Andalusia and Melilla

1. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén (de la Cruz, J);
2. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería (Lendínez, F);
3. Hospital Clínico San Cecilio, Granada (Uberos, J);
4. Hospital Comarcal, Melilla (Lamas, J);
5. Hospital de La Línea de la Concepción, Cádiz (Espinoso, D; Montiel, R; Gutiérrez, MC);
6. Hospital de Motril, Granada (Olivares, L);
7. Hospital de Poniente-El Ejido, Almería (Muñoz-Vilches, MJ);
8. Hospital General Universitario Reina Sofía, Córdoba (Rumbao, J);
9. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva (Rodríguez, M; Ceballos, J);
10. Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga (Moreno, D; Núñez, E);
11. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz (Flores, C);
12. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla (Terol, P; Romero, J);
13. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (Santos, JL);
14. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (León, JA; Neth, O; Falcón, D);

## Aragon

1. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza (Gracia, M; Herráiz, G);
2. Hospital General San Jorge, Huesca (Egido, M);
3. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (Ciria, LM; Bouthelie, M; de Juan, F);

## Asturias

1. Hospital de Cabueñes, Asturias (Pérez, C);
2. Hospital Universitario Central, Asturias (Ruiz, P);

## Cantabria

3. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, Cantabria (Cabero, MJ; Álvarez, C);

## Castilla La Mancha

1. Complejo Hospitalario Universitario, Albacete (Lillo, M);
2. Hospital Virgen de la Salud, Toledo (Losada, B);

## Castilla Leon

1. Complejo Hospitalario, León (Lapeña, S; Andrés, AG);
2. Complejo Hospitalario, Zamora (Marugán, V; Ochoa, C);
3. Hospital Clínico Universitario, Valladolid (Solís, P);
4. Hospital General Yagüe, Burgos (Sastre, E);

## Catalonia

1. Hospital Asil de Granollers, Barcelona (Coll, MT);
2. Hospital de Mataró, Barcelona (García, L);
3. Hospital del Mar, Barcelona (Mur, A);
4. Hospital Josep Trueta, Girona (Mayol, L);
5. Hospital Parc Taulí de Sabadell, Barcelona (Pineda, V);
6. Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat, Barcelona (Fortuny, C; Noguera, T);
7. Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida (Vallmanya, T);
8. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, Barcelona (Rodrigo, C; Méndez, M);
9. Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona (Soriano, T; Calavia, O);
10. Hospital Universitario Materno Infantil Vall d' Hebron, Barcelona (Soler-Palacín, P; Espiau, M; Pérez-Hoyos, S);
11. Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Tarragona (Escribano, J);

## Community of Valencia

1. Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante (Gavilán, C);
2. Hospital Clínico Universitario, Valencia (Jareño, E; Teresa, M; López-Prats, JL);
3. Hospital de Sagunto, Valencia (Haro, J);
4. Hospital Francisc Borja de Gandía, Valencia (Oltra, M);
5. Hospital General Universitario, Alicante (Vicent, M);
6. Hospital General Universitario, Valencia (Montesinos, E);
7. Hospital General, Castellón (López, C; Amat, M; Pelechano, F);
8. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia (Bretón, R);
9. Hospital Universitario La Fe, Valencia (Otero, MC; Ortí, A; Pérez, A);

## Extremadura

1. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina, Badajoz (Grande, A);
2. Complejo Hospitalario, Cáceres (Romero, FJ)



## Galicia

1. Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña (Vila, L);
2. Complejo Hospitalario Xeral Calde, Lugo (Calviño, C);
3. Complejo Hospitalario, Pontevedra (Couceiro, JA);

## Balearic Islands

1. Hospital Universitario Son Espases, Mallorca (Dueñas, J).

## Canary Islands

1. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife (Montesdeoca, A; Mateo, M)
2. Hospital General, Fuerteventura (Cuadrillero, ML);
3. Hospital General, Lanzarote (Román, V; Garzón, MB);
4. Hospital Universitario Materno Infantil de Las Palmas, Gran Canaria (Colino, E);
5. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife (Gómez-Sirvent, JE);

## Rioja

1. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro, La Rioja (Garijo, MC)

## Community of Madrid

1. Hospital Carlos III, Madrid (Mellado, MJ; García, M; Martín-Fontelos, P);
2. Hospital de Móstoles, Madrid (Roa, MA);
3. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (Gurbindo, D; Navarro, ML;
4. Saavedra, J; Jimenez de Ory, S; Muñoz-Fernández MA);
5. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid (Martínez, J);
6. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (González-Tomé, MI; Rojo, P; Blázquez, D; González, I; Contreras, J);
7. Hospital Universitario de Getafe, Madrid (Ramos, JT);
8. Hospital Universitario La Paz, Madrid (de José, MI; Aracil, FJ);
9. Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid (Beceiro, J);
10. Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid (Calvo, C);
11. Hospital de Torrejón, Madrid (Badillo, K);

## Murcia

1. Hospital General Universitario Santa María del Rosell de Cartagena, Murcia (Rex, C);
2. Hospital Rafael Méndez de Lorca, Murcia (Salinas, R);
3. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia (Alfayate, S; Menasalvas, AI);

## Navarre

1. Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Navarra (Herranz, M; Bernaola, E);

## Basque Country

1. Hospital de Cruces, Vizcaya (Pocheville, I);
2. Hospital Txagorritxu, Vitoria (Euba, A);
3. Hospital Universitario Donostia, Guipúzcoa (Echeverría, J);

## Spanish Research HIV BioBank Personnel (in the alphabetical order):

Consuegra, I; Díaz, L; Gallego, J; García-Alonso D; García-Merino, I; García, A; Gómez, C; Jiménez, JL; Lorente, R; Muñoz-Fernández, MA (Director) and Serramia, MJ.

Ethical principles referred to in this article are those expressed, for example, in the Declaration of Helsinki published by the World Medical Association, the United Nations' Convention on the Rights of the Child, the Charter of Fundamental Rights of the European Union (2000), the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005), the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights (UNESCO, 1997), the International Declaration on Human Genetic Data (UNESCO, 2003), the Universal Declaration of Human Rights of 1948, the Council of Europe's Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, the Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (1999) and the Ley de Investigación Biomédica (2007). These principles are also echoed and referred to in the ICH E guidelines on Good Clinical Practice.

**Additional information:** The detailed description of patients recruited by the CoRISpe can be found on its web <http://www.retic-ris.net/>. The coordinator centre of the data of CoRISpe-1 is located in the Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid and the CoRISpe-2 in Vall d'Hebron, Barcelona. The information on how to get in touch with the coordinators of the cohort can be found in the page before. The information prepared and presented by the cohort is available for all the researchers of

the cohort on a permanent basis to help them to carry out their projects on HIV infection.

## Funding

This work was supported in part by grants from *Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España* (FIPSE 240800/09, FIPSE 361910/10), *Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria ISCIII* (RED RIS RD06/0006/0035 and RD06/0006/0021) and Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA).

## Author details

<sup>1</sup>Servicio Infecciosas Infantil, Hospital Universitario "La Paz", Paseo de la Castellana 26, Madrid 128046, Spain. <sup>2</sup>Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular. Spanish HIV HGM BioBank. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" and Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, C/Dr. Esquerdo 46, Madrid 28007, Spain. <sup>3</sup>Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Servicio Infecciosas Infantil, Hospital Sant Joan de Dèu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, Spain.

Received: 16 April 2012 Accepted: 18 December 2012

Published: 2 January 2013

## References

1. Palladino C, Bellon JM, Perez-Hoyos S, Resino R, Guillen S, Garcia D, Gurbindo MD, Ramos JT, de Jose MI, Mellado MJ, *et al*: **Spatial pattern of HIV-1 mother-to-child-transmission in Madrid (Spain) from 1980 till now: demographic and socioeconomic factors.** *AIDS* 2008, **22**(16):2199–2205.
2. **HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease.** Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). *AIDS* 1998, **12**(4):1–8.
3. **Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission.** European Collaborative Study. *Lancet* 1991, **337**(8736):253–260.
4. Dunn D: **Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis.** *Lancet* 2003, **362**(9396):1605–1611.
5. Judd A: **Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens.** *AIDS* 2011, **25**(18):2279–2287.
6. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC: **Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution.** *AIDS* 2011, **25**(3):345–355.
7. Resino S, Resino R, Maria Bellon J, Micheloud D, Gutierrez MD, de Jose MI, Ramos JT, Fontelos PM, Ciria L, Munoz-Fernandez MA: **Clinical outcomes improve with highly active antiretroviral therapy in vertically HIV type-1-infected children.** *Clin Infect Dis* 2006, **43**(2):243–252.
8. Saez-Llorens X, Briz V, Policarpo SN, Silveira LF, de Jose MI, Gonzalez-Tome MI, Moreno D, Leon Leal JA, Mellado MJ, de Ory SJ, *et al*: **Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients.** *Pediatr Infect Dis J*, **29**(6):563–566.
9. Saez-Llorens X, Violari A, Ndiweni D, Yogev R, Cashat M, Wznia A, Chittick G, Harris J, Hinkle J, Blum MR, *et al*: **Long-term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based highly active antiretroviral therapy regimens in human immunodeficiency virus-infected pediatric subjects.** *Pediatrics* 2008, **121**(4):e827–835.
10. Resino S, Gurbindo D, Cano JM, Sanchez-Ramon S, Muñoz-Fernandez MA: **Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1-infected infants. A prospective longitudinal study.** *Pediatr Res* 2000, **47**(4 Pt 1):509–515.
11. Sanchez-Ramon S, Bellon JM, Resino S, Canto-Nogues C, Gurbindo D, Ramos JT, Munoz-Fernandez MA: **Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children.** *Pediatrics* 2003, **111**(2):E168–175.
12. Gurbindo D, Resino S, Sanchez-Ramon S, Leon JA, Munoz-Fernandez MA: **Correlation of viral load and CD8 T-lymphocytes with development of neurological manifestations in vertically HIV-1-infected infants. A prospective longitudinal study.** *Neuropediatrics* 1999, **30**(4):197–204.

13. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11 p-Aa.
14. Ramos JT, de Jose MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Munoz-Fernandez MA, Beceiro J, Bertran JM, Calvo C, Chamorro L, et al: [Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005, **23**(5):279–312.
15. Ley 15/1999 ddd, de Protección de datos de carácter personal. In *BOE* N8 298. 43088–43099.
16. Garcia-Merino I, de Las Cuevas N, Jimenez JL, Garcia A, Gallego J, Gomez C, Garcia D, Munoz-Fernandez MA: Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **26**(2):241–244.
17. Garcia-Merino I, de Las Cuevas N, Jimenez JL, Gallego J, Gomez C, Prieto C, Serramia MJ, Lorente R, Munoz-Fernandez MA: The Spanish HIV BioBank: a model of cooperative HIV research. *Retrovirology* 2009, **6**:27.
18. Nso AP, Larru B, Bellon JM, Mellado MJ, Ramos JT, Gonzalez MI, Navarro ML, Munoz-Fernandez MA, Jose MI: HIV-infected adolescents: relationship between atazanavir plasma levels and bilirubin concentrations. *J Adolesc Health*, **48**(1):100–102.
19. Red RIS web site. In <http://www.retic-ris.net>; Accessed February 29.
20. Maturio D, Powell A, Major-Wilson H, Sanchez K, De Santis JP, Friedman LB: Development of a protocol for transitioning adolescents with HIV infection to adult care. *J Pediatr Health Care* 2011, **25**(1):16–23.
21. Abadi J: Transitioning HIV-infected adolescents into adult care. 2011. <http://www.medscape.com/viewarticle/748356>.
22. Centers for Disease Control and Prevention: Fact sheet: HIV/AIDS among youth. 2008. <http://www.cdc.gov/hiv/resources/factsheets/PDF/youth.htm>.
23. Freed GL, Hudson EJ: Transitioning children with chronic diseases to adult care: current knowledge, practices, and directions. *J Pediatr* 2006, **148**(6):824–827.
24. Lewis-Gary MD: Transitioning to adult health care facilities for young adults with a chronic condition. *Pediatr Nurs* 2001, **27**(5):521–524.
25. Por J, Golberg B, Lennox V, Burr P, Barrow J, Dennard L: Transition of care: health care professionals' view. *J Nurs Manag* 2004, **12**(5):354–361.
26. Lotstein DS, McPherson M, Strickland B, Newacheck PW: Transition planning for youth with special health care needs: results from the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2005, **115**(6):1562–1568.
27. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM: Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003, **33**(4):309–311.
28. Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D: Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Pediatr Pulmonol* 2004, **37**(1):4–7.
29. Viganò A, Bedogni G, Manfredini V, Giacometti V, Cerini C, di Nello F, Penagini F, Caprio C, Zuccotti GV: Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study. *Clin Drug Investig* 2011, **31**(6):407–415.
30. Cruz ML, Cardoso CA, Joao EC, Gomes IM, Abreu TF, Oliveira RH, Machado ES, Dias IR, Rubini NM, Succi RM: Pregnancy in HIV vertically infected adolescents and young women: a new generation of HIV-exposed infants. *AIDS* 2010, **24**(17):2727–2731.
31. Judd A, Ferrand RA, Jungmann E, Foster C, Masters J, Rice B, Lyall H, Tooke PA, Prime K: Vertically acquired HIV diagnosed in adolescence and early adulthood in the United Kingdom and Ireland: findings from national surveillance. *HIV Med* 2009, **10**(4):253–256.
32. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, Porter K: Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008, **197**(3):398–404.
33. Clemente MI, Alvarez S, Serramia MJ, Turriziani O, Genebat M, Leal M, Fresno M, Munoz-Fernandez MA: Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the antiretroviral activity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV type-1-infected T-lymphocytes: role of multidrug resistance protein 4. *Antivir Ther* 2009, **14**(8):1101–1111.
34. Genebat M, Ruiz-Mateos E, Leon JA, Gonzalez-Serna A, Pulido I, Rivas I, Ferrando-Martinez S, Sanchez B, Munoz-Fernandez MA, Leal M: Correlation between the Trofile test and virological response to a short-term maraviroc exposure in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009, **64**(4):845–849.
35. Palladino C, Briz V, Gonzalez-Tome MI, Leon Leal JA, Navarro ML, de Jose MI, Ramos JT, Munoz-Fernandez MA: Short communication: evaluation of the effect of enfuvirtide in 11 HIV-1 vertically infected pediatric patients outside clinical trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, **26**(3):301–305.
36. Resino S, Micheloud D, Lorente R, Bellon JM, Navarro ML, Munoz-Fernandez MA: Adipokine profiles and lipodystrophy in HIV-infected children during the first 4 years on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2011, **12**(1):54–60.
37. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, Harper L, Harrison L, Hughes M, McKinney R, et al: First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011, **11**(4):273–283.
38. Palladino C, Climent FJ, Jose MI, Jimenez De Ory S, Bellon JM, Guillen S, Gurbindo MD, Gonzalez-Tome I, Mellado MJ, Martinez Perez J, et al: Causes of death in pediatric patients vertically infected by the human immunodeficiency virus type 1 in Madrid, Spain, from 1982 to mid-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2011, **30**(6):495–500.
39. Cambon-Thomsen A, Thorisson GA, Mabille L, Andrieu S, Bertier G, Boeckhout M, Carpenter J, Dagher G, Dalgleish R, Deschenes M, et al: The role of a Bioresource Research Impact Factor as an incentive to share human bioresources. *Nat Genet* 2011, **43**(6):503–504.
40. de Mulder M, Yebra G, Martin L, Prieto L, Mellado MJ, Rojo P, Jimenez de Ory S, Munoz-Fernandez MA, Ramos JT, Holguin A: Drug resistance prevalence and HIV-1 variant characterization in the naive and pretreated HIV-1-infected paediatric population in Madrid, Spain. *J Antimicrob Chemother* 2011, **66**(10):2362–2371.
41. Briz V, Palladino C, Navarro M, Jimenez de Ory S, Gonzalez-Tome M, Leon J, Nunez-Cuadros E, de Jose M, Ramos J, Munoz-Fernandez M: Etravirine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected paediatric patients. *HIV Med* 2011, **12**(7):442–446.
42. Ferrando-Martinez S, Casazza JP, Leal M, Machmach K, Munoz-Fernandez MA, Viciano P, Koup RA, Ruiz-Mateos E: Differential Gag-Specific Polyfunctional T Cell Maturation Patterns in HIV-1 Elite Controllers. *J Virol* 2012, **86**(7):3667–3674.
43. Soler-Palacin P, Melendo S, Noguera-Julian A, Fortuny C, Navarro ML, Mellado MJ, Garcia L, Uriona S, Martin-Nalda A, Figueras C: Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens. *AIDS* 2011, **25**(2):171–176.
44. Noguera-Julian A, Provencs AC, Soler-Palacin P, Espiau M, Mur A, Mendez M, Fortuny C: Pandemic influenza a (2009 H1N1) in human immunodeficiency virus-infected catalan children. *Pediatr Infect Dis J* 2011, **30**(2):173–175.

doi:10.1186/1471-2334-13-2

Cite this article as: de Jose et al.: A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infectious Diseases* 2013 **13**:2.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



**10.2 ARTÍCULO 2**

# New diagnoses of human immunodeficiency virus infection in the Spanish pediatric HIV Cohort (CoRISpe) from 2004 to 2013

Santiago Jiménez de Ory, MSc<sup>a,b,c,i</sup>, María Isabel González-Tomé, MD, PhD<sup>d</sup>, Claudia Fortuny, MD, PhD<sup>e</sup>, Maria Jose Mellado, MD, PhD<sup>f</sup>, Pere Soler-Palacin, MD, PhD<sup>g</sup>, Matilde Bustillo, MD<sup>h</sup>, José Tomas Ramos, MD, PhD<sup>i</sup>, Maria Angeles Muñoz-Fernández, PhD, MD<sup>a,b,c,\*</sup>, Maria Luisa Navarro, MD, PhD<sup>j</sup>, Working groups of CoRISpe

## Abstract

Vertical human immunodeficiency virus (HIV) infection has decreased in industrialized countries in recent decades, but there are no studies on the mechanisms of HIV transmission among infected children in Spain. Our aim was to study the characteristics and trends of diagnoses of vertically HIV-infected children in Spain from 2004 to 2013.

Vertically HIV-infected children were selected if they were diagnosed from 2004 to 2013, were aged 0 to 18 years old, and were included in the Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network (CoRISpe). Demographic, clinical, immunological, and virological data at diagnosis were obtained. The rate of diagnoses of vertically HIV-infected children was calculated as the number of cases per 100,000 inhabitants. Obstetric data of mothers of Spanish children and prophylaxis at childbirth and postpartum were obtained.

A total of 218 HIV-infected children were included in the study. Of this sample, 182 children (83.5%) were perinatally HIV infected, and 125 out of those 182 children (68.7%) were born in Spain. The vertically HIV-infected Spanish children were diagnosed earlier and were in better clinical and immunological condition at diagnosis than were foreign children. The rate of vertically HIV-infected children declined from 0.09 in 2004 to 0.03 in 2013 due to the decrease in the rate of children born in Spain (0.08 in 2004 vs 0.01 in 2013). A total of 60 out of 107 mothers (56.1%) of Spanish children were diagnosed at or after childbirth. However, this number declined between 2004 and 2013.

The rate of new HIV diagnoses of vertically HIV-infected children decreased significantly between 2004 and 2013 from 0.09 to 0.03 per 100,000 inhabitants.

**Abbreviations:** 3TC = lamivudine, AACC = Autonomous Communities, AZT = zidovudine, cART = combination antiretroviral therapy, CDC = Centers for Diseases Control and Prevention, COHERE = Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe, CoRISpe = Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network, EPPICC = The European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration, HIV = human immunodeficiency virus, IDU = intravenous drug use, NVP = nevirapine, PENTA = Pediatric European Network for Treatment of AIDS, PMTCT = prevention of mother-to-child transmission, SINIVIH = information systems on new HIV diagnoses.

**Keywords:** adolescents, children, HIV, new diagnoses, vertical transmission

Editor: Monique Andersson.

This work has been partially funded by the Red Temática de Investigación en SIDA (RED RIS); supported by the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; RD12/0017/0035, RD12/0017/0037, RD16/0025/0019) project as part of the Plan R+D+I; and co-financed by ISCIII-Subdirección General de Evaluación and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), project Plataforma Red Nacional de BioBancos PT13/0010/0028 supported by ISCIII, RIS-EPICLIN-19/2015, Fondo para la Investigación Sanitaria of the Spanish Ministry of Science and Innovation (FIS PI16/01863, FIS PI13/02016, PI13/00422), Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP), EPICAL project, and RED TEMÁTICA Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo CYTED (214RT0482).

The authors have no conflicts of interest to disclose.

<sup>a</sup> Sección Inmunología, Laboratorio InmunoBiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón,

<sup>b</sup> Spanish Human Immunodeficiency Virus Hospital Gregorio Marañón BioBank (Spanish HIV HGM BioBank), <sup>c</sup> Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), <sup>d</sup> Servicio de Infecciones Pediátricas, Hospital Universitario Doce de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, <sup>e</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues del Llobregat, Barcelona, <sup>f</sup> Servicio de Pediatría Hospitalaria y Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas, Hospital Universitario Infantil La Paz and Hospital Carlos III, <sup>g</sup> Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, <sup>h</sup> Servicio de Pediatría, Unidad Infectología, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, <sup>i</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, <sup>j</sup> Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

\* Correspondence: Maria Angeles Muñoz-Fernández, Sección Inmunología, Laboratorio Inmuno-Biología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Spanish HIV HGM BioBank, C/Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain (e-mails: mmunoz.hgugm@gmail.com or mmunoz.hgugm@salud.madrid.org).

Copyright © 2017 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives License 4.0, which allows for redistribution, commercial and non-commercial, as long as it is passed along unchanged and in whole, with credit to the author.

Medicine (2017) 96:39(e7858)

Received: 4 November 2016 / Received in final form: 30 June 2017 / Accepted: 30 July 2017

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000007858>

## 1. Introduction

Approximately, 35 million people worldwide are living with human immunodeficiency virus (HIV), and 2.1 million new infections were reported in 2013.<sup>[1]</sup> Most individuals living with HIV live in sub-Saharan Africa and have been infected mainly through sexual contact. A total of 29,157 new HIV infections (3278 of which were in Spain) within 30 European Union/European Economic Association countries were reported in 2013.<sup>[2,3]</sup> Due to the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) beginning in 1994 and the use of combination antiretroviral therapy (cART) since 1996, vertical HIV infection has decreased to 1% to 2% in newborns in industrialized countries such as Spain.<sup>[4–11]</sup> In 2007, the Spanish Health Ministry recommended HIV screening for pregnant women, and in 2007 and 2013, the Spanish Clinical Guide recommended HIV screening for all pregnant women within the first 3 months of pregnancy and in the third trimester if the previous test was negative.<sup>[12,13]</sup> Thus, of the 3278 new diagnoses reported in Spain in 2013, only 10 newborns (0.3%) were vertically HIV infected.<sup>[3]</sup>

Epidemiological surveillance of HIV in Spain is based on 2 systems: the National Registry of AIDS, including all AIDS cases from the beginning of the HIV epidemic in Spain (1981) recorded in the AIDS Spanish Registry of Autonomous Communities (AACC), and the Information Systems on New HIV Diagnoses (SINIVIH) (2000), including the new HIV diagnoses recorded in the AACC Surveillance Systems.<sup>[3]</sup> The SINIVIH collects epidemiological, clinical, and immunological data of children at HIV diagnosis. However, this system does not have any data on trends describing the incidence of new diagnoses of vertically HIV-infected children.

In 2008, an open, multicenter, retrospective, and prospective study called Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network (CoRISpe), which collaborates actively with the Spanish HIV HGM BioBank, was founded in accordance with Spanish law on the protection of personal data.<sup>[14–16]</sup> The availability of CoRISpe electronic data has been critical in the research of vertically HIV-infected children since the first years of the pandemic. CoRISpe has collected epidemiological, clinical, immunological, virological, analytical, and antiretroviral prospective data from HIV-infected children and adolescents, with follow-up in Spanish pediatric units since 2008, as well as retrospective data from children since 1995.<sup>[14]</sup> Its aim is to facilitate the conducting of high-quality research studies on HIV-infected children. Until December 2013, the CoRISpe has included data from 1079 HIV-infected children and adolescents from 56 hospitals of 16 AACC, representing almost the entire geographical territory of Spain. We have obtained interesting results from these data, as seen in several of our published articles. Moreover, CoRISpe has collaborated for many years with various European cohorts (e.g., the European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort Collaboration, EPPICC; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe, COHERE; and Pediatric European Network for Treatment of AIDS, PENTA).

Our main objectives were to describe the characteristics of the children included in the CoRISpe who were newly diagnosed with HIV infection, as well as the trends in the rate of new diagnoses of vertically HIV-infected children from 2004 to 2013. Our specific objectives were as follows: to describe the mechanism of transmission of new HIV diagnoses in children and adolescents in Spain; to describe epidemiological trends in the rates of vertically

HIV-infected children diagnosed in Spain, total and stratified by origin of the children; to analyze clinical, immunological, and virological differences in mother-to-child HIV-infected children, by origin (children born in Spain vs children born in other countries); and to describe the features of the mothers of the children born in Spain in terms of pregnancy and prophylaxis at childbirth and in the newborns, stratifying by mothers' origin (Spanish mothers vs foreign mothers).

## 2. Patients and methods

### 2.1. Children selection

HIV-infected children included in the CoRISpe, diagnosed in Spain from January 2004 to December 2013 between the ages of 0 and 18 years, were enrolled in our study. HIV-infected children were excluded if they were diagnosed in foreign countries before coming to Spain. Written informed consent was obtained from all patients, and the Ethics Committee of the participating hospitals approved the study.

### 2.2. Description of newly diagnosed HIV children and analysis of vertically HIV-infected children

The following data were collected from children at the time of HIV diagnosis: epidemiological data (birth country, sex, and birth and diagnosis information), clinical data (following the Centers for Diseases Control and Prevention [CDC] guides), immunological data (CD4<sup>+</sup> T lymphocyte count and percentage), and virological data (viral load [VL] in copies/mL).

### 2.3. Calculating the pediatric HIV rate in the population

Vertically HIV-infected children and adolescents were selected from the children included in our study. Population projections in Spain were obtained from the National Statistics Institute on the first day of July every year to calculate rates, using the general population of each year as the denominator. The total rate of new diagnoses from 2004 to 2013 was calculated by dividing the number of vertically HIV-infected children by the sum of the corresponding population in the study period (i.e., number of cases/100,000 inhabitants). The rates by origin (children born in Spain vs foreign children) were also calculated, with the corresponding population in the study period as the denominator.

### 2.4. Characteristics of mothers of vertically HIV-infected children

Data were analyzed from the mothers of the vertically HIV-infected children selected for the study sample. Children born in foreign countries were excluded from this analysis. The data collected from these mothers included the following: HIV mechanism of transmission, HIV diagnosis period (before and during pregnancy and childbirth), cART taken during pregnancy, VL at childbirth, mode of delivery, prophylaxis received at childbirth (mothers) and various gestational ages (newborn), and breastfeeding of the newborns by these mothers. Mothers with HIV diagnosed within 14 days before or after childbirth were considered to be late diagnoses. The results were stratified by mothers' origin: mothers born in Spain versus mothers born in foreign countries (Fig. 1). VL below 50 copies/mL was considered undetectable.



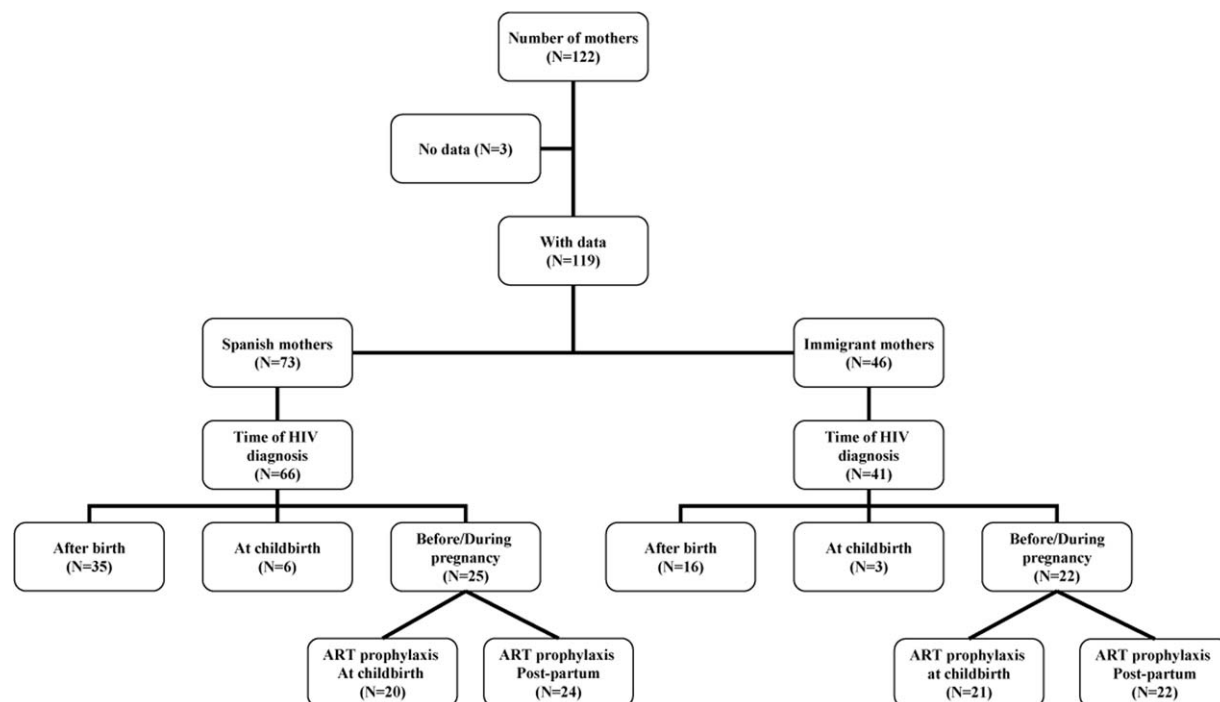


Figure 1. Characteristics of mothers of vertically HIV-infected children. HIV=human immunodeficiency virus.

## 2.5. Statistical analysis

Results involving qualitative variables were expressed as proportions, whereas results involving quantitative variables were expressed as medians and interquartile ranges. Hypothesis tests were not performed because the data collected for the study were population data.

## 3. Results

### 3.1. Description of new HIV children and adolescent diagnoses

A total of 285 new cases of HIV-infected children and adolescents in CoRISpe hospitals were observed from 2004 to 2013. Of these

**Table 1**  
Demographic, clinical, immunological, and virological profile of the HIV-infected children diagnosed from 2004 to 2013 in the CoRISpe, by transmission category.

	Perinatal transmission N=182	Transfusional N=9	Sexual N=9	Unknown (mother not HIV-infected) N=7	Unknown (mother with unknown HIV status) N=11
Age at diagnosis and Medicine	1.1 (0.2–3.9)	4.6 (4.2–6.4)	16.4 (15.5–16.6)	10.9 (9.9–12)	9 (6.5–12.2)
Sex, N (%)					
Males	86 (47.3)	7 (77.8)	3 (33.3)	6 (85.7)	5 (45.5)
Females	96 (52.7)	2 (22.2)	6 (66.6)	1 (14.3)	6 (54.5)
Born in Spain, N (%)					
Yes	125 (68.7)	0 (0)	3 (33.3)	5 (71.4)	0 (0)
No	57 (31.3)	9 (100)	6 (66.7)	2 (28.6)	11 (100)
CDC at diagnosis, N (%)					
N-A	115 (63.2)	4 (44.4)	7 (77.7)	1 (14.3)	5 (45.5)
B	35 (19.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (28.6)	4 (36.3)
C	31 (17)	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (57.1)	2 (18.2)
Unknown	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immunological status at diagnosis, N (%)					
1	69 (37.9)	2 (22.2)	4 (44.4)	1 (14.3)	4 (36.3)
2	58 (31.9)	2 (22.2)	4 (44.4)	1 (14.3)	1 (9.1)
3	48 (26.4)	5 (55.6)	1 (11.1)	5 (71.4)	6 (54.5)
Unknown	7 (3.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0.0)	0 (0)
%CD4 at diagnosis, median (IQR)	24.1 (15–37)	8 (5.3–16)	27 (18–29)	9 (1.7–12.9)	11 (8.5–22)
CD4/mm <sup>3</sup> at diagnosis, median (IQR)	965 (472–2124)	187 (71–697)	472 (368–675)	148 (23–270)	296 (121–739)
Log. VL at diagnosis, median (IQR)	5.1 (4.5–5.7)	5.4 (4.4–6.1)	4.3 (4.1–4.9)	4.7 (4.4–4.9)	5.4 (5.2–5.8)

CDC=centers for diseases control and prevention; CoRISpe=Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network; HIV=human immunodeficiency virus, IQR=interquartile range, VL=viral load.

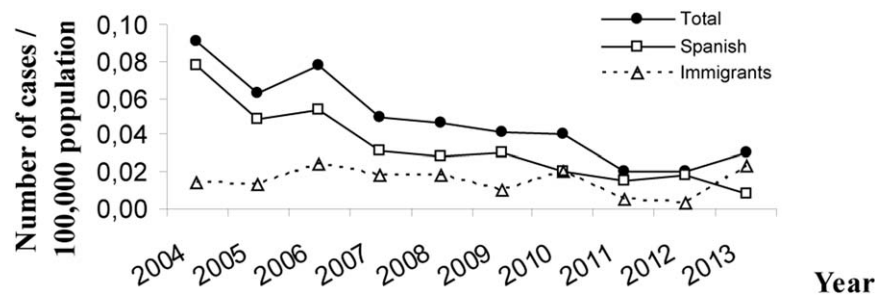


Figure 2. Rates of new HIV diagnoses by vertical transmission in Spain per year of diagnosis. HIV=human immunodeficiency virus.

cases, 51 children were excluded from the study because they were diagnosed with HIV infection in other countries before coming to Spain. Sixteen children were excluded because they were diagnosed in AACC or provinces with no hospitals participating in the CoRISpe or were first followed in hospitals out of the CoRISpe. Of the remaining children included in the study, 182 out of 218 (83.5%) were vertically HIV infected, 9 out of 218 (4.1%) acquired HIV infection through blood transfusion, 9 out of 218 (4.1%) were HIV infected by sexual transmission, and 18 out of 218 (7.4%) had an unknown route of transmission. Seven out of 18 mothers (3.2%) were HIV negative. In 11 out of 18 cases (5%), the HIV status of the mother was unknown. Vertically HIV-infected children were diagnosed at an earlier age than were children infected by other routes. Children infected with HIV through blood transfusion and those with an unknown mechanism of infection (and with unknown HIV status of mother) were born in foreign countries, mainly in sub-Saharan Africa (8 out of 9 [88.9%] and 9 out of 11 [81.8%], respectively), and Latin America (1 out of 9 [11.1%] and 1 out of 11 [9.1%], respectively). Children and adolescents infected with HIV through sexual contact mainly came from Latin America (6 out of 9, or 66.7%). Vertically HIV-infected children had higher CD4<sup>+</sup> T lymphocyte counts and percentage values than did children infected through other routes of transmission (Table 1). Four out of 218 children died, 3 who died at 1, 5, and 7 months after being diagnosed with HIV, and 1 who died at 7 months and was diagnosed postmortem. Of these 4 children who died, 3 were vertically HIV infected, while the mechanism of transmission of the remaining child was unknown. The cause of death of the 3 vertically HIV-infected children was *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, whereas the other child passed away from secondary pulmonary hypertension.

### 3.2. Calculating the pediatric HIV rate in the population

A decrease was observed in the rate of new diagnoses by vertical transmission per 100,000 inhabitants, from 0.09 in 2004 to 0.03 in 2013. After stratifying the rates by origin, we observed that the rate of children from Spain decreased from 0.08 in 2004 to 0.01 in 2013, whereas the rate of foreign children was stable, from 0.01 in 2004 to 0.02 in 2013. In fact, the rate of foreign children was higher than the rate of Spanish children for the first time in 2013 (Fig. 2).

### 3.3. Analysis of vertically HIV-infected children

A total of 125 out of 182 children (68.7%) were born in Spain, while 57 out of those 182 children (31.3%) were born in foreign countries. Although the majority of the foreign children came

from sub-Saharan Africa (41 out of 57, or 71.9%), 6 out of 57 (10.5%) came from Europe, 5 out of 57 (8.8%) from Latin America, 3 out of 57 (5.3%) from North Africa, and 2 out of 57 (3.5%) from Asia. Children born in foreign countries were diagnosed later than children born in Spain (median age 4 years vs 0.4 years, respectively), had lower CD4<sup>+</sup> T lymphocyte counts and percentage values (614 [18%] CD4<sup>+</sup> T lymphocytes vs 1433 [31.9%] CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, respectively) and were in worse clinical situations (54.4% vs 28%, respectively, with CDC B and C status) and immunological situations (82.5% vs 47.2%, respectively, with immunological status 2 and 3). However, no differences in VL between groups were observed (Table 2).

### 3.4. Characteristics of mothers of vertically HIV-infected children

We analyzed a sample of 122 mothers who had a total of 125 children born in Spain (Fig. 1). Data related to the mothers' pregnancy, childbirth, and prophylaxis were obtained for 119 out of the 122 mothers, but several cases had incomplete information. A total of 73 out of the 119 mothers (61.3%) were born in Spain, and 46 out of the 119 (38.7%) were immigrants. Of these 46 immigrant mothers, 25 were from sub-Saharan

Table 2

Demographic, clinical, immunological, and virological profile of the vertically HIV-infected children diagnosed from 2004 to 2013 in the CoRISpe, by origin.

	Spanish N = 125	Immigrants N = 57
Age at diagnosis and Medicine	0.4 (0.1–2)	4 (2.2–6.9)
Sex, N (%)		
Male	57 (45.6)	29 (50.9)
Female	68 (54.4)	28 (49.1)
CDC at diagnosis, N (%)		
N-A	89 (71.2)	26 (45.6)
B	20 (16)	15 (26.3)
C	15 (12)	16 (28.1)
Unknown	1 (0.8)	0 (0)
Immunological status at diagnosis, N (%)		
1	60 (48)	9 (15.8)
2	31 (24.8)	27 (47.4)
3	28 (22.4)	20 (35.1)
Unknown	6 (4.8)	1 (1.8)
%CD4 at diagnosis, median (IQR)	31.9 (20–43)	18 (11.5–24.2)
CD4/mm <sup>3</sup> at diagnosis, median (IQR)	1433 (620–2408)	614 (315–1146)
Log. VL at diagnosis, median (IQR)	5.2 (4.5–5.8)	5 (4.5–5.6)

CDC=centers for diseases control and prevention; CoRISpe=Cohort of the Spanish Pediatric HIV Network; HIV=human immunodeficiency virus, IQR=interquartile range, VL=viral load.

Africa (54.3%), 9 were from Latin America (19.6%), 5 were from East Europe (10.9%), 4 were from North Africa (8.7%), and 3 were from western Europe (6.5%). The proportion of mothers from Spain was higher in the 2004 to 2008 period (59 out of 85 mothers, or 69.4%) than in the 2009 to 2013 period (14 out of 34 mothers, or 41.2%).

The major routes of transmission of HIV, sexual contact, and intravenous drug use (IDU), were the routes of transmission for 75 out of 119 mothers (63%), 50 of whom were from Spain and 25 of whom were from other countries. Of the 50 mothers from Spain, 28 (56%) were infected by sexual transmission and 21 (42%) by IDU. A higher proportion of mothers infected by IDU (19 out of 21, or 90.5%) were observed during the 2004 to 2008 period, compared with 2 out of 21 (9.5%) observed during the 2009 to 2013 period. All immigrant mothers were infected by sexual transmission.

Data at the time of diagnosis were collected for 107 of the 119 (89.9%) mothers, 66 of whom were from Spain and 41 of whom were from foreign countries. A total of 30 out of 107 mothers (28%) were diagnosed with HIV before pregnancy, 17 out of 107 (15.9%) were diagnosed during pregnancy, 9 out of 107 (8.4%) were diagnosed at childbirth, and 51 out of 107 (47.7%) were diagnosed after childbirth. A higher proportion of late diagnoses were observed in Spanish mothers compared with foreign mothers (62.1% vs 46.3%, respectively). The number of late diagnoses was higher (45 out of 60, or 75%) during the 2004 to 2008 period, most of which were among mothers from Spain (33 out of 45, or 73.3%), compared with the 2009 to 2013 period (15 out of 60 late diagnoses, or 25%).

Two out of 9 mothers diagnosed at childbirth (22.2%) had a caesarean section, 2 out of 9 mothers (22.2%) received prophylaxis at childbirth, and 7 out of 9 newborns (77.8%) received zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), and nevirapine (NVP) prophylaxis postpartum.

Data related to cART were collected in 44 out of 47 mothers diagnosed before or during pregnancy, and 26 out of these 44 mothers (59.1%) received cART. In 41 out of 47 mothers, data of prophylaxis at childbirth were available, and 34 out of these 41 mothers (82.9%) received cART prophylaxis. In the 47 mothers diagnosed before or during pregnancy, the mode of delivery was known, and 31 out of the 47 (56%) had a caesarean section. Finally, data on whether newborns received prophylaxis postpartum were available for 46 out of the 47 mothers, and 43 out of the 46 newborns (93.5%) received prophylaxis postpartum. Regarding the children, 13 out of 43 (30.2%) received AZT prophylaxis, and 28 out of 43 (65.1%) received AZT and 3TC or AZT and NVP. Data on the type of prophylaxis were not available for 2 of the children.

Data on VL near delivery were available for 21 out of 56 mothers, and only 1 out of 21 newborns had undetectable values of VL. For these newborns, a ventouse suction cup was used, and the newborn received postpartum prophylaxis with zidovudine; however, although some VL tests were negative, the child was diagnosed with HIV. No differences between mothers from Spain and foreign countries were observed with respect to mode of delivery, prophylaxis received at childbirth (mother) and various gestational ages (newborn), or breastfeeding in newborns (Table 3).

#### 4. Discussion

This is the first study that describes the characteristics of children in Spain newly diagnosed with HIV. In our study, which includes

data from as early as 2004, 125 out of 182 (68.7%) vertically HIV-infected children were born in Spain, but this number decreased twice—first from 2004 to 2008 and second from 2009 to 2013. Consistent with research conducted in other European cohorts describing an increase in the number of foreign vertically HIV-infected children,<sup>[17]</sup> we found that 57 of the 182 (31.3%) vertically HIV-infected children were born in other countries but diagnosed in Spain. The vertically HIV-infected children had higher CD4<sup>+</sup> T lymphocyte counts at diagnosis than children infected with HIV by other routes of transmission. This phenomenon occurs because once a child is diagnosed with HIV, he or she begins to take cART, depending on his or her clinical, immunological and virological status.<sup>[18,19,20]</sup> However, the HIV-infected children born in foreign countries in this study sample were diagnosed later than the children born in Spain and therefore had more advanced disease with lower CD4<sup>+</sup> counts. Immigrant and Spanish children with unknown diagnosis clinically progressed according to the natural course of the HIV infection, with gradual decreases in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes.<sup>[18]</sup> In conclusion, it is essential to diagnose the children as soon as possible and begin cART according to clinical guidelines.<sup>[3]</sup>

We observed a decrease in the diagnosis rate of vertically HIV-infected children from 2004 to 2013 in Spain. This finding may be explained by the decrease in the birth rate in Spain. However, the diagnosis rate of vertically HIV-infected foreign children remained stable for this period of study. The rate of vertical HIV infection among foreign children was lower than the rate among Spanish children, except in 2013, when the rate among foreign children was higher. Children from foreign, high-burden HIV countries should be offered testing upon or soon after arrival into the country to avoid delays in diagnosis and inevitable disease progression.<sup>[1]</sup>

Of the 75 total mothers whose HIV mechanism of transmission was known, 21 out of 50 (42%) mothers from Spain were infected by IDU, and 28 were infected by sexual contact; in contrast, all 25 foreign mothers were infected by sexual transmission. Trends in the mechanism of transmission changed from 2004 to 2013 among Spanish mothers with HIV. During the 2004 to 2008 period, more mothers were infected with HIV by IDU than in the 2009 to 2013 periods, during which more mothers were infected by sexual contact. Although a downward trend in new diagnoses of HIV by IDU has been observed in Spain during the last 10 years, the mothers in our study sample were infected before this downward trend occurred.<sup>[3]</sup>

Interestingly, more than the 50% of the mothers knew their HIV status at or after childbirth, according to data from 2004 to 2008. It is important to consider that until 2007, physicians did not request routine HIV testing for pregnant women. Therefore, it was not possible to know the HIV status of all pregnant women. Currently, it is mandatory to test all pregnant women for HIV at the beginning of and during their pregnancy.<sup>[21–25]</sup> In this way, the risk of mother-to-child transmission of new HIV infection has decreased due to cART and detectable VL during early pregnancy.<sup>[26–30]</sup>

There are important limitations to our study. First, some hospitals and HIV pediatric units out of the CoRISpe could not send data for our study. Some pediatricians of HIV-infected children who were diagnosed and followed in hospitals were not contacted. However, due to the number of AACC participants (16 out of 17) in our study, the children excluded from hospitals not participating in CoRISpe did not affect the results of our study. The CoRISpe keeps data from 2004 to 2013 of approximately 90% of all HIV-infected children in Spain.



**Table 3****Risk factors and obstetric characteristics of mothers of vertically HIV-infected children born in Spain, by HIV diagnosis year of the children and origin of the mothers.**

	HIV mother diagnosis				Total
	2004–2008		2009–2013		
	Spanish	Immigrants	Spanish	Immigrants	
Mother HIV mechanism of transmission, N (%) <sup>*</sup>	N=40	N=12	N=10	N=13	N=75
IDU	19 (47.5)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	21 (28)
Sexual	20 (50)	12 (100)	8 (80)	13 (100)	53 (70.7)
Transfusion	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
HIV mother diagnosis, N (%) <sup>*</sup>	N=53	N=23	N=13	N=18	N=107
Before pregnancy	15 (28.3)	5 (21.7)	5 (38.5)	5 (27.8)	30 (28)
During pregnancy	5 (9.4)	6 (26.1)	0 (0)	6 (33.3)	17 (15.9)
At birth	5 (9.4)	2 (8.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	9 (8.4)
After birth	28 (52.8)	10 (43.5)	7 (53.8)	6 (33.3)	51 (47.7)
Mother AR treatment during pregnancy, N (%) <sup>†</sup>	N=17	N=11	N=5	N=11	N=44
Yes	8 (47.1)	9 (81.8)	4 (80)	5 (45.5)	26 (59.1)
No	9 (52.9)	2 (18.2)	1 (20)	6 (54.5)	18 (40.9)
Mother VL at birth, N (%) <sup>‡</sup>	N=5	N=7	N=3	N=6	N=21
Detectable	5 (100)	7 (100)	2 (66.7)	6 (100)	20 (95.2)
Un detectable	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (4.8)
Mode of delivery, N (%) <sup>†</sup>	N=20	N=11	N=5	N=11	N=47
Vaginal	9 (45)	3 (27.3)	1 (20)	3 (27.3)	16 (34)
Caesarean	11 (55)	8 (72.7)	4 (80)	8 (72.7)	31 (56)
ART prophylaxis at birth, N (%) <sup>†</sup>	N=15	N=11	N=5	N=10	N=41
Yes	13 (86.7)	9 (81.8)	5 (100)	7 (70)	34 (82.9)
No	2 (13.3)	2 (18.2)	0 (0)	3 (30)	7 (17.1)
ART prophylaxis in the newborn, N (%) <sup>†</sup>	N=19	N=11	N=5	N=11	N=46
Yes	17 (89.5)	11 (100)	5 (100)	10 (90.9)	43 (93.5)
No	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	3 (6.5)
Gestational age, N (%) <sup>*</sup>	N=44	N=22	N=13	N=18	N=97
Normal	27 (61.4)	16 (72.7)	11 (84.6)	13 (72.2)	67 (69.1)
Preterm	17 (38.6)	6 (27.3)	2 (15.4)	5 (27.8)	30 (30.9)
Breastfeeding, N (%) <sup>*</sup>	N=54	N=22	N=12	N=19	N=107
Yes	23 (42.6)	7 (31.8)	6 (50)	8 (81.2)	44 (41.1)
No	31 (57.4)	15 (68.2)	6 (50)	11 (18.8)	63 (58.9)

ART = antiretroviral therapy, HIV = human immunodeficiency virus, IDU = intravenous drug use, VL = viral load.

<sup>\*</sup> All the mothers.<sup>†</sup> Mothers diagnosed before or during pregnancy.<sup>‡</sup> Mothers diagnosed before or during pregnancy or at childbirth.

Second, there are no Spanish cohorts of HIV-infected mothers. Therefore, we do not know if the decrease in the rate of children born in Spain is related to a decrease in the number of pregnancies among Spanish women infected with HIV from 2004 to 2013. However, we observed a decrease in the number of mothers diagnosed at or after childbirth throughout the study period. This decrease is probably due to the administration of HIV testing to all pregnant women, according to the recommendations of the Spanish Health Ministry and Clinical Guidelines. HIV-infected mothers had access to complete PMTCT, and subsequently, new vertical HIV infections have been prevented. Third, data were not available for some of the mothers of vertically HIV-infected children born in Spain, specifically the VL of mothers at birth or near birth, because some children were born in other hospitals before being diagnosed with HIV. However, of the 21 mothers with available data, only 1 mother (4.8%) had an undetectable VL at birth or near birth. Although this child could have been infected with HIV during pregnancy, the infection was probably caused at birth due to the use of a ventouse suction cup during the delivery. It is important to emphasize that assisted birth must be avoided even though control of VL is optimal. In this case, prophylaxis in the newborn with more than 1 drug must be used, as established by protocol in the case of mothers with detectable VLs during pregnancy.

In conclusion, the rate of new HIV diagnoses of vertically HIV-infected children decreased significantly from 2004 to 2013, from 0.09 to 0.03 per 100,000 inhabitants. Improved access to PMTCT measures has resulted in a decline in new infections in Spanish children. Immigrant children, especially from high-burden HIV countries, should be offered HIV testing so that infected children may be identified at less advanced stages of disease.

## References

- [1] World AIDS Day Report 2014 (UNAIDS web site); 2015. Available at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2686\\_WA\\_D2014report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WA_D2014report_en.pdf). Accessed September 15, 2015.
- [2] HIV/AIDS surveillance in Europe (ECDC web site); 2014. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-report-Europe-2013.pdf>. Accessed September 15, 2015.
- [3] Epidemiological surveillance of HIV/AIDS in Spain. Update 30 June 2014; Ministry of Health, Social Services and Equality website. Available at: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>. Accessed June 15, 2015.
- [4] Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access (Organization WH web site); 2010. Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801.eng.pdf>. Accessed June 15, 2015.
- [5] Luzuriaga K. Mother-to-child transmission of HIV: a global perspective. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:511–7.

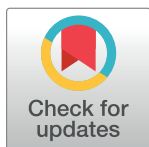
- [6] Palladino C, Bellon JM, Perez-Hoyos S, et al. Spatial pattern of HIV-1 mother-to-child-transmission in Madrid (Spain) from 1980 till now: demographic and socioeconomic factors. *AIDS* 2008;22:2199–205.
- [7] Bellon Cano JM, Sánchez-Ramon S, Ciria L, et al. The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. *Med Sci Monit* 2004;10:CR179–84.
- [8] Resino S, Larrú B, Maria Bellón J, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long-term response to nelfinavir in children. *BMC Infect Dis* 2006;6:107.
- [9] Chadwick EG, Pinto J, Yogeve R, et al. Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. International Maternal Pediatric Adolescent Clinical Trials Group (IMPAACT) P1030 Team. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:215–9.
- [10] Hawkins D, Blott M, Clayden P, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med* 2005;6(Suppl):107–48.
- [11] Bamford A, Turkova A, Lyall H, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med* 2015;doi: 10.1111/hiv.1221.
- [12] Recommendations of the Secretariat of the National AIDS Plan (SNAP), the Study Group of Aids SGA), the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SSGO) and the Spanish Association of Pediatrics (SAP) for monitoring infection by HIV in relation to the reproduction, pregnancy and the prevention of vertical transmission. Ministry of Health, Social Services and Equality website. Available at: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>. Accessed June 15, 2015.
- [13] The Ministry of Health, Social Services and Equality. Consensus document of Gesida/Secretariat of the National AIDS Plan with respect to antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus. (Ministry of Health, Social Services and Equality web site); 2013. Available at: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docTARGesidaPNS2013Def.pdf>. Accessed June 15, 2015.
- [14] de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, et al. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis* 2013;13:2.
- [15] García-Merino I, de Las Cuevas N, Jiménez JL, et al. Spanish HIV bioBank. *Retrovirology* 2009;6:27.
- [16] García-Merino I, de Las Cuevas N, Jiménez JL, et al. Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:241–4.
- [17] Bertie E, Thorne C, Noguera-Julian A, et al. The new face of the pediatric HIV epidemic in Western countries: demographic characteristics, morbidity and mortality of the pediatric HIV-infected population. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(Suppl):S7–13.
- [18] Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008;359:2233–44.
- [19] Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2004;39:1692.
- [20] Prendergast A, Mphatswe W, Tudor-Williams G, et al. Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-infected African infants. *AIDS* 2008;22:1333–43.
- [21] Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2006. *BJOG* 2008;115:1078–86.
- [22] Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A, et al. Indicator disease-guided testing for HIV—the next step for Europe? *HIV Med* 2008;9(Suppl):34–40.
- [23] Ross CE, Tao G, Patton M, et al. Screening for human immunodeficiency virus and other sexually transmitted diseases among U.S. women with prenatal care. *Obstet Gynecol* 2015;125:1211–6.
- [24] Kissin DM, Akatova N, Rakhmanova AG, et al. Rapid HIV testing and prevention of perinatal HIV transmission in high-risk maternity hospitals in St. Petersburg, Russia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:183.e1–7.
- [25] Johnson M, Afonina L, Haanyama O. The challenges of testing for HIV in women: experience from the UK and other European countries. *Antivir Ther* 2013;18(Suppl):19–25.
- [26] Navér L, Albert J, Böttiger Y, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish recommendations 2013. *Scand J Infect Dis* 2014;46:401–11.
- [27] Short CE, Taylor GP. Antiretroviral therapy and preterm birth in HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:293–306.
- [28] Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, et al. National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe—how do countries differ? *Eur J Public Health* 2013;23:1053–8.
- [29] Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000–2007. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1053–8.
- [30] Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, et al. European Collaborative Study; National Study of HIV in Pregnancy Childhood Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000–2009. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:3.

**10.3 ARTÍCULO 3**

RESEARCH ARTICLE

# Sociodemographic changes and trends in the rates of new perinatal HIV diagnoses and transmission in Spain from 1997 to 2015

Santiago Jiménez de Ory<sup>1</sup>, José Tomas Ramos<sup>2</sup>, Claudia Fortuny<sup>3</sup>, María Isabel González-Tomé<sup>4</sup>, María José Mellado<sup>5,6</sup>, David Moreno<sup>7,8</sup>, César Gavilán<sup>9,10</sup>, Ana Isabel Menasalvas<sup>11</sup>, Ana Isabel Piqueras<sup>12</sup>, M. Antoinette Frick<sup>13,14,15</sup>, María Angeles Muñoz-Fernández<sup>16,17</sup>\*, María Luisa Navarro<sup>18</sup>, on behalf of the CoRISpe Cohort Working Group<sup>1</sup>



## OPEN ACCESS

**Citation:** Jiménez de Ory S, Ramos JT, Fortuny C, González-Tomé MI, Mellado MJ, Moreno D, et al. (2019) Sociodemographic changes and trends in the rates of new perinatal HIV diagnoses and transmission in Spain from 1997 to 2015. PLoS ONE 14(10): e0223536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223536>

**Editor:** Georgios Nikolopoulos, University of Cyprus, CYPRUS

**Received:** May 6, 2019

**Accepted:** September 22, 2019

**Published:** October 24, 2019

**Copyright:** © 2019 Jiménez de Ory et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** We think that all relevant data are within our article. The Spanish Pediatric HIV Network (CoRISpe) contains potentially sensitive data that cannot be shared publicly. According to the contract signed with the Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare that provides us with the databases of the Minimum Basic Data Set (MBDS), we cannot make the databases available to any other researcher and we have to destroy the databases once the investigation has been concluded.

**1** Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), CoRISpe, Madrid, Spain, **2** Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain, **3** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues del Llobregat, Spain, **4** Servicio de Infecciosas Pediátricas, Hospital Universitario Doce de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain, **5** Pediatrics, Immunodeficiencies and Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, **6** Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP), Madrid, Spain, **7** Department of Pediatrics, Regional Maternal-Child University Hospital, Malaga, Spain, **8** IBIMA Multidisciplinary Group for Pediatric Research, Malaga, Spain, Malaga University, Malaga, Spain, **9** Department of Paediatrics, University Clinical Hospital of San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante, Spain, **10** Department of Paediatrics, Miguel Hernández University of Elche, Campus of Sant Joan d'Alacant, Alicante, Spain, **11** Department of Paediatrics, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España, **12** Department of Pediatric Surgery, and Department of Pediatrics, Hospital La Fe, Valencia, Spain, **13** Tropical Medicine and International Health Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, **14** Department of Pediatrics, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, **15** PROSICS Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **16** Section Immunology, Laboratorio Inmunobiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain, **17** Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Spain, Spanish HIV HGM BioBank, Madrid, Spain, **18** Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón and Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Medical School, Universidad Complutense de Madrid, Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP), Madrid, Spain

† Membership of the CoRISpe Cohort Working Group is provided in the Acknowledgments.

\* [mmunoz.hgugm@gmail.com](mailto:mmunoz.hgugm@gmail.com)

## Abstract

### Background

There are not enough nationwide studies on perinatal HIV transmission in connection with a combination of antiretroviral treatments in Spain. Our objectives were to study sociodemographic changes and trends in the rates of HIV diagnoses and perinatal transmission in Spain from 1997 to 2015.

### Methods

A retrospective study using data from Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe) and Spanish Minimum Basic Data Set (MDBS) was performed. HIV- diagnosed children

However, any researcher can apply for the databases using the following contact information: <http://www.corispe.org>. (In Spanish)

**Funding:** We wish to thank: a) Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare for providing the records of the Minimum Basic Data Set (MBDS); b) All the patients and their families for their participation and every researcher of CoRISpe for making available the data. This work has been partially funded by Red Temática de Investigación en SIDA (RED RIS) supported by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (RD12/0017/0035, RD12/0017/0037 and RD16/0025/0019), project as part of the Plan R+D+I (2008–2011; 2013–2016) and cofinanced by ISCIII-Subdirección General de Evaluación and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), RIS-EPICLIN-19/2015, Fondo para la Investigación Sanitaria of the Spanish Ministry of Science and Innovation (FIS PI13/00422, PI16/01863), CYTED (214RT0482) and EPIICAL Project. CIBER-BBN is an initiative funded by the VI National R&D&I Plan 2008–2011, Iniciativa Ingenio 2010, the Consolidator Program, and CIBER Actions and financed by the Instituto de Salud Carlos III with assistance from the European Regional Development Fund. COST CA17140 Cancer Nanomedicine-Front The Bench to Bedside. We thank the Spanish HIV HGM BioBank supported by ISC III project RETIC PT13/0010/0028 and PT17/0015/0042. No funding for this work was received from National Institutes of Health (NIH), Wellcome Trust and Howard Hughes Medical Institute (HHMI).

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

between 1997 and 2015 were selected. Sociodemographic, clinical and immunovirological data of HIV-infected children and their mothers were studied in four calendar periods (P1: 1997–2000; P2: 2001–2005; P3: 2006–2010; P4: 2011–2015). Rates of perinatal HIV diagnoses and transmission from 1997 to 2015 were calculated.

## Results

A total of 532 HIV-infected children were included in this study. Of these children, 406 were Spanish (76.3%) and 126 immigrants (23.7%). A decrease in the number of HIV diagnoses, 203 (38.2%) children in the first (P1), 149 (28%) in the second (P2), 130 (24.4%) in the third (P3) and 50 (9.4%) in the fourth (P4) calendar periods was studied. The same decrease in the Spanish HIV-infected children (P1, 174 (46.6%), P2, 115 (30.8%), P3, 65 (17.4%) and P4, 19 (5.1%)) was monitored. However, an increase in the number of HIV diagnoses by sexual contact (P1: 0%; P2: 1.3%; P3: 4.6%; P4: 16%) was observed. The rates of new perinatal HIV diagnoses and perinatal transmission in Spanish children decreased from 0.167 to 0.005 per 100,000 inhabitants and 11.4% to 0.4% between 1997 and 2015, respectively.

## Conclusions

A decline of perinatal HIV diagnoses and transmission was observed. However, an increase of teen-agers HIV diagnoses with sexual infection was studied. Public awareness campaigns directed to teen-agers are advisable to prevent HIV infection by sexual contact.

## Introduction

Perinatal HIV transmission has decreased to below 2% in newborns in high-income countries (HIC) due to the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) and combination antiretroviral therapy (cART) [1–4]. However, information on sociodemographic changes and trends in the rates of perinatal HIV transmission in Spain in the cART era has been obtained from local cohorts [5–9], but not from a nationwide perspective. Although Spanish Information Systems on New HIV Diagnoses (SINIVIH) include epidemiological, clinical and immunological data on new HIV diagnoses since the year 2000, the implementation of the SINIVIH was progressive, and did not cover all the Spanish population until the year 2013 [10].

Our objectives were: 1) to study sociodemographic changes in HIV-infected children and teen-agers who were diagnosed in Spain; 2) to study sociodemographic changes in perinatally HIV-infected children born in Spain and in their mothers; 3) to estimate the rate of new perinatal HIV diagnoses in children born in Spain; 4) to estimate the rate of perinatal HIV transmission in Spain from 1997 to 2015.

## Materials and methods

### Data sources

**The Spanish Pediatric HIV Network (CoRISpe).** The Spanish Pediatric HIV Network (CoRISpe), which collaborates actively with the Spanish HIV HGM BioBank, is an open, multicenter, retrospective, and prospective cohort founded in 2008 in accordance with Spanish law on the protection of personal data [11–12]. CoRISpe collects epidemiological, clinical, immunological, virological, analytical, and antiretroviral retrospective data from HIV-infected

children and teen-agers since 1995 and the same prospective data from HIV-infected children and teen-agers between the age of 0 and 18 years, with follow-up in Spanish pediatric HIV units (SPHU) since 2008. At 31 December 2017, data from 1335 HIV-infected children and teen-agers coming from 63 Spanish hospitals, belonging to 17 Autonomous Communities, were collected in CoRISpe. Relevant results from those data on characteristics and trends of new HIV diagnoses in Spain were obtained [13].

**Spanish minimum basic data set.** The Minimum Basic Data Set (MBDS) of the National Surveillance System for Hospital Data in Spain, provided by the Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare (MSSSI), is a clinical and administrative database containing clinical information recorded at the time of hospital discharge. The MBDS has an estimated coverage of 97.7% of total public hospital admissions. This database provides encrypted patient identification numbers, gender, date of birth, postal codes of patient's place, dates of hospital admission and discharge, medical institutions providing the services, the diagnosis and procedure codes according to the International Classification of Diseases 9<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM), as well as the outcome at discharge [14–15].

### Ethics statement

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethical Committees of each participating hospital of the CoRISpe working group, including the Ethics and Clinical Research Committee of País Vasco, Aragón, Navarra, La Rioja, Galicia, Granada, Huelva, Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Universitario Doce de Octubre, Hospital Universitario de Mostoles, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Hospital de Torrejón, Hospital Clínico San Carlos Complejo Hospitalario de Toledo, Complejo Hospitalario de Albacete Hospital Marques de Valdecilla, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Infanta Cristina de Badajoz, Complejo Hospitalario de Cáceres, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario La Fe, Hospital General de Castelló, Hospital San Juan de Alicante, Área de Salud de Zamora, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Complejo Asistencial de León, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Complejo Hospitalario de Torrecárdenas, Hospital de Poniente, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Hospital Universitario Virgen de la Macarena and Hospital Universitario Virgen del Rocío. Written informed consent was obtained from all children's parents/guardians, as well as from all participants above 12 years old. Respect to the MDDBS, the MSSSI evaluated the protocol of our study and considered that it fulfilled all ethical considerations according to the Spanish legislation. The data were treated with full confidentiality according to the Spanish legislation.

### Children and data selection

HIV-infected children included in the CoRISpe who were diagnosed in Spain from 1st January 1997 to 31st December 2015 were included in the study. HIV-infected children were excluded if they were diagnosed in foreign countries or if the children were first followed in SPHU not participating in the CoRISpe.

**1) Sociodemographic changes in HIV-infected children.** At the time of HIV diagnosis the collected data were sociodemographic (birth country, sex, HIV transmission and birth date), clinical (Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) stage: N-A: not or mildly symptomatic; B: moderately symptomatic; C: severely symptomatic), comorbidity (HCV and HBV infections), immunological ( $CD4^+$  T lymphocyte count ( $CD4/mm^3$ ) and  $CD4^+$  T-



lymphocyte percent of total lymphocytes (%CD4)) and virological (viral load; (VL)) data in copies/mL. Immunological categories based on %CD4 were used: category 1, no damage (25% or over); category 2, moderate (15–24%); category 3, severe (less than 15%) [16]. According to the year of HIV diagnosis four calendar periods were considered: period 1 (P1) from 1997 to 2000; period 2 (P2) from 2001 to 2005; period 3 (P3) from 2006 to 2010; period 4 (P4) from 2011 to 2015.

**2) Sociodemographic changes in perinatally HIV-infected children born in Spain and their mothers.** Perinatally HIV-infected children born in Spain were selected. At HIV diagnosis, sociodemographic (sex, birth and diagnosis date), clinical (CDC stage, with the same categories mentioned above: N-A: not or mildly symptomatic; B: moderately symptomatic; C: severely symptomatic), comorbidity (HCV and HBV infections), immunological (CD4/mm<sup>3</sup> and %CD4) and virological (VL) data of children were collected. The same immunological categories based on %CD4 mentioned above were used: category 1, no damage (25% or over); category 2, moderate (15–24%); category 3, severe (less than 15%) [16]. According to the age of HIV diagnosis, children were classified in three groups: 1) <1 year, if they were diagnosed with <1 year of age; 2) 1–5 years, if they were diagnosed between 1 and 5 years of age; 3) >5 years, if they were diagnosed with >5 years of age. The following data were collected from their mothers: birth country, mode of HIV transmission and period of HIV diagnosis. According to the period of HIV diagnosis, mothers were classified in two groups: 1) until childbirth, if they were diagnosed before, during pregnancy or at childbirth; 2) after childbirth, if they were diagnosed after childbirth.

According to the mode of HIV transmission, mothers were classified as: 1) intravenous drug users (IDU), if they took intravenous drugs before or during pregnancy, and 2) No history of IDU, if they did not take them before or during pregnancy. The same four calendar periods, mentioned above, were considered for the analysis, according to HIV diagnosis year of the children (P1: 1997–2000; P2: 2001–2005; P3: 2006–2010; P4: 2011–2015).

**3) Estimating the rate of new perinatal HIV diagnoses in children born in Spain.** Perinatally HIV-infected children born in Spain were selected. Population projections in Spain were obtained from the National Statistics Institute on the first day of December every year to calculate rates, using the population of each year as the denominator [17]. Population of provinces with no SPHU participating in the CoRISpe was excluded from the denominator. Population of provinces with some SPHU participating in the CoRISpe, but not all, was adjusted according to the proportion of HIV-infected children followed in those SPHU which participate in the CoRISpe. The total rate of new HIV diagnoses from 1997 to 2015 was calculated by dividing the number of perinatally HIV-infected children by the sum of the corresponding population in the study period (i.e., number of cases/100,000 inhabitants).

**4) Estimating the rate of perinatal HIV transmission in Spain.** All hospitalizations between 1997 and 2015 that were coded in the MBDS with a childbirth procedure were reviewed. The ICD-9-CM codes for defining childbirths were used: 72 (forceps, vacuum and breech delivery); 73 (other procedures inducing or assisting delivery); 74 (cesarean section and removal of fetus). Postal codes of patient's place of residence to adjust the number of childbirths were used if these childbirths took place in the provinces with not SPHU participating in the CoRISpe, or to adjust the number of childbirths, if these childbirths took place in the provinces with some SPHU participating in the CoRISpe. ICD-9-CM codes 042 (HIV disease) and V08 (asymptomatic HIV infection status) for defining HIV infection in the mothers were used [15]. The percentage of childbirths from HIV-infected mothers that respect to total childbirths, per year, was calculated by dividing the number of childbirths from HIV infected mothers by the total childbirths. Perinatally HIV-infected children born in Spain from 1st January 1997 to 31st December 2015, whose mothers were HIV-diagnosed until childbirth, were

selected from the children included in our study to estimate the rate of perinatal HIV transmission. The rate of perinatal HIV transmission, per year, was estimated by dividing the number of perinatally HIV-infected children by the number of childbirths from HIV-infected mothers.

## Statistical analysis

Results involving categorical variables were expressed as proportions, whereas results involving continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges.

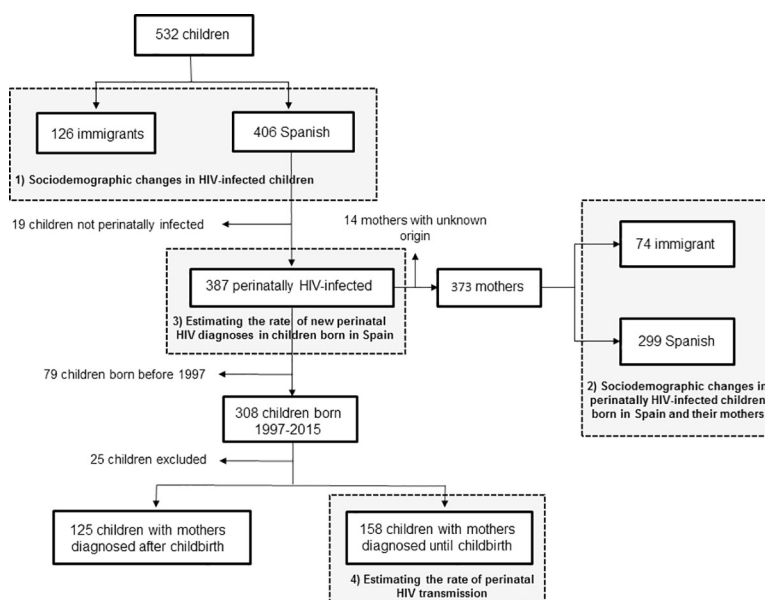
## Results

### 1) Sociodemographic changes in HIV-infected children

A total of 624 new cases of HIV-infected children and teen-ages in the CoRISpe were observed from 1997 to 2015. Out of them, 77 children were excluded from this study because they were not diagnosed with HIV infection in Spain. Fifteen children were excluded because they were first followed in SPHU not participating in the CoRISpe. Of the remaining 532 children, 406 were Spanish (76.3%) and 126 were immigrants (23.7%) (Fig 1).

All children, except one HIV-2 infected child through blood products transfusion from sub-Saharan Africa, were HIV-1 infected. Immigrant children came mainly from sub-Saharan Africa (82 out of 126 (65.1%)) and Latin America (27 out of 126 (21.4%)). Children born in foreign countries had lower %CD4 and CD4/mm<sup>3</sup> and were in worse clinical situation at diagnosis than children born in Spain. A decrease in the number of HIV diagnoses was observed through the calendar periods, mainly in Spanish children, whereas the number of immigrant children increased from P1 to P3 and decreased in P4 (Table 1).

Thirteen children were HCV-coinfected, all were Spanish except one child from sub-Saharan Africa. Nine children were HBV-coinfected, all were from sub-Saharan Africa except one child from Eastern Europe (Table 1). Sixteen teen-agers, 8 male and 8 female, were HIV-infected by sexual contact. They were mainly from Latin America (8 out of 16 (50%)) and Spain (6 out of 16 (37.5%)), with median age 16.4 years [IQR: 15.4–16.7], 26%CD4 [IQR:



**Fig 1. Flow-chart for the selection of HIV-infected children diagnosed in Spain from 1997 to 2015.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223536.g001>



**Table 1. Sociodemographic, clinical, immunological and virological profile of the HIV-infected children at diagnosis, by origin of the children.**

	Spanish	Immigrants
	N = 406	N = 126
<b>Calendar period, N (%)</b>		
1997–2000	191 (47)	12 (9.5)
2001–2005	118 (29.1)	31 (24.6)
2006–2010	73 (18)	57 (45.2)
2011–2015	24 (5.9)	26 (20.6)
<b>Sex, N (%)</b>		
Male	187 (46.1)	64 (50.8)
Female	219 (53.9)	62 (49.2)
<b>HIV transmission mode, N (%)</b>		
Perinatal	387 (95.3)	89 (70.6)
Transfusional	3 (0.7)	11 (8.7)
Sexual	6 (1.5)	10 (7.9)
Unknown (mother not HIV infected)	10 (2.5)	2 (1.6)
Unknown (HIV mother status not known)	0 (0)	14 (11.1)
<b>CDC stage, N (%)</b>	N = 402	N = 125
N-A	267 (66.4)	61 (48.8)
B	78 (19.4)	31 (24.8)
C	57 (14.2)	33 (26.4)
<b>Coinfections, N (%)</b>		
HCV	12 (3)	1 (0.8)
HBV	0 (0)	9 (7.1)
<b>%CD4, Median (IQR)</b>	N = 346	N = 119
	28 (15.2–40)	17 (8.3–24.7)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Median (IQR)</b>	N = 348	N = 119
	1176 (465–2185)	547 (213–1036)
<b>Log Viral Load, Median (IQR)</b>	N = 354	N = 118
	5.2 (4.6–5.9)	5.1 (4.5–5.7)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223536.t001>

20.5–31] and 510 CD4/mm<sup>3</sup> [IQR: 394–631] at diagnosis. Twelve out of 16 teen-agers (75%) had CDC stage A, 2 out of 16 (12.5%) had CDC stage B and 2 out of 16 (12.5%) had CDC stage C at diagnosis. Three out of 16 (18.8%) had <350 CD4/mm<sup>3</sup>, two of them had <200 CD4/mm<sup>3</sup>.

A slight increase in sexual HIV diagnoses was observed throughout the study period (P1: 0 out of 203 (0%); P2: 2 out of 149 (1.3%); P3: 6 out of 130 (4.6%); P4: 8 out of 50 (16%)). See [S1 Table](#) for complete data by origin of the children.

## 2) Sociodemographic changes in perinatally HIV-infected children born in Spain and their mothers

Out of 406 Spanish children, 387 (95.3%) were perinatally HIV-infected. Origin of 373 mothers could be obtained, 299 were Spanish (80.2%) and 74 immigrants (19.8%) ([Fig 1](#)). Immigrant mothers were mainly from sub-Saharan Africa (39 out of 74 (52.7%)) and Latin America (19 out of 74 (25.7%)). A decrease in the number of HIV-diagnosed children throughout the study period was observed. This decrease was observed mainly in children born from Spanish mothers, whereas the number of HIV-diagnosed children born from immigrant mothers increased from P1 to P3, but declined in P4. There was a higher percentage of Spanish IDU

Table 2. Sociodemographic, clinical, immunological and virological profile at diagnosis of perinatally HIV-infected children born in Spain and their mothers, by calendar periods.

	1997–2000	2001–2005	2006–2010	2011–2015
	N = 174	N = 115	N = 65	N = 19
<b>Origin of mothers, N (%)</b>				
Spanish	163 (93.7)	95 (82.6)	32 (49.2)	9 (47.4)
Immigrants	11 (6.3)	20 (17.4)	33 (50.8)	10 (52.6)
<b>Period of HIV diagnosis for mothers, N (%)</b>				
Until childbirth	89 (51.1)	47 (40.9)	36 (55.4)	10 (52.6)
After childbirth	85 (48.9)	68 (59.1)	29 (44.6)	9 (47.4)
<b>Mode of HIV transmission of mothers, N (%)</b>	N = 163	N = 110	N = 61	N = 18
IDU	90 (55.2)	47 (42.7)	11 (18)	2 (11.1)
No history of IDU	73 (44.8)	63 (57.3)	50 (82)	16 (88.9)
<b>Sex of children, N (%)</b>				
Male	71 (40.8)	60 (52.2)	29 (44.6)	8 (42.1)
Female	103 (59.2)	55 (47.8)	36 (55.4)	11 (57.9)
<b>Age of children, N (%)</b>				
<1 year	109 (62.6)	74 (64.3)	45 (69.2)	13 (68.4)
1–5 years	51 (29.3)	25 (21.7)	15 (23.1)	4 (21.1)
>5 years	14 (8)	16 (13.9)	5 (7.7)	2 (10.5)
<b>Coinfections in children, N (%)</b>				
HCV	9 (5.2)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)
HBV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>CDC stage of children, N (%)</b>	N = 169	N = 113	N = 65	N = 19
N-A	87 (51.4)	71 (62.8)	47 (72.3)	17 (89.5)
B	41 (24.3)	26 (23)	9 (13.8)	1 (5.3)
C	41 (24.3)	16 (14.2)	9 (13.8)	1 (5.3)
<b>%CD4, Median (IQR)</b>	N = 148	N = 99	N = 63	N = 19
	27.4 (16–36)	27 (13.9–40.5)	31.7 (21–46)	36 (27.5–44.9)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Median (IQR)</b>	N = 149	N = 99	N = 63	N = 19
	1192 (439–2126)	1145 (578–2126)	1775 (691–2963)	1489 (935–2567)
<b>Log Viral Load, Median (IQR)</b>	N = 153	N = 99	N = 63	N = 18
	5.5 (4.9–6.1)	5.2 (4.7–5.7)	5.2 (4.2–5.9)	5.1 (4.5–5.7)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223536.t002>

mothers than immigrant IDU mothers (52% vs. 5.6%, respectively). A decrease in the number of IDU mothers was observed through the calendar periods (Table 2).

Eleven children were HCV-coinfected, all born from Spanish IDU mothers except one child born from a Latin America mother, who was HIV-infected by sexual contact. A decrease in the number of HCV-coinfected children was observed through the calendar periods, with no cases in P3 and P4. Regarding the clinical and immune situation, a decrease in the number of children with CDC B and C stages was observed throughout the study period, as well as a slight increase in %CD4 (Table 2). See S2 Table for complete data by origin of the mothers.

### 3) Estimating the rate of new perinatal HIV diagnoses in children born in Spain

Out of 406 Spanish children, 387 perinatally HIV-infected children were selected (Fig 1). A decrease in the rate of new diagnoses by perinatal transmission per 100,000 inhabitants was observed, from 0.167 in 1997 to 0.005 in 2015 (Fig 2).

#### 4) Estimating the rate of perinatal HIV transmission in Spain

From 6,441,654 childbirths reviewed in MDBS, 1,364,879 (21.2%) were excluded after being adjusted by postal codes of patient's place of residence. Of the remaining 5,076,775 childbirths, 6328 were from HIV-infected mothers (1.25‰). The proportion of childbirths from HIV-infected mothers respect to total childbirths increased from 0.96‰ in 1997 to 1.7‰ in 2000 and then decreased to 0.96‰ in 2015 (Fig 3).

From 387 perinatally HIV-infected children born in Spain, 308 (79.6%) were born from 1st January 1997 to 31st December 2015. Of them, 25 (8.1%) were excluded to adjust the number of childbirths by postal codes of patient's place of residence. Of the remaining 283 children, in 158 (55.8%) their mothers were diagnosed until childbirth (Fig 1). The estimated rate of perinatal HIV transmission in Spain decreased from 11.4% in 1997 to 0.4% in 2015 (Fig 4).

### Discussion

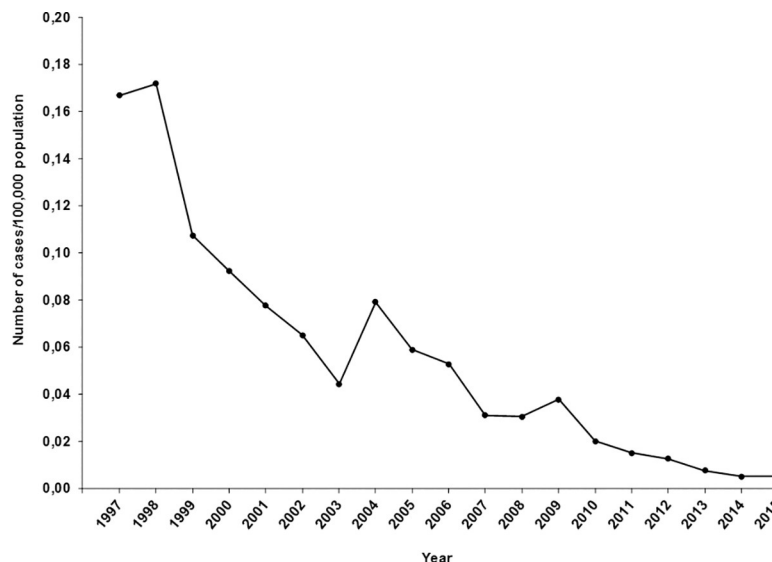
This is the first nationwide study showing the changes in characteristics of HIV-infected children and the trends of perinatal HIV transmission in Spain in the era of cART [6–9]. In our study 532 children, who were HIV-diagnosed in Spain between 1997 and 2015, were included. We observed a decrease in the number of HIV diagnoses throughout the study period, mainly in Spanish HIV-infected children, and an increase in the number of HIV diagnoses in teen-agers with sexual infection. We also observed a decrease in the rates of new perinatal HIV diagnoses and perinatal transmission in children born in Spain.

Of the 532 children included, 406 were Spanish (76.3%) and 126 were immigrants (23.7%). Immigrant children came mainly from sub-Saharan Africa, as other studies made in Western Europe [4, 18–19], and Latin America. These children probably immigrated to Spain with their families for linguistic and cultural reasons [20]. The immigrant children had worse clinical and immunological situation at HIV diagnosis than Spanish children. It is essential to screen immigrant children, who emigrate from countries with high HIV prevalence, to achieve an earlier diagnosis and start as soon as possible cART [3].

We observed a decline in the number of new diagnoses from 1997 to 2015, mainly in Spanish children. However, the number of immigrant children increased from 1997 to 2010 and decreased until 2015. Spain was a major migrant destination during the first decade of this century, but immigration declined afterwards, probably due to the Spanish financial crisis. Therefore, the number of HIV diagnoses in immigrant children grew from 1997 to 2010 and declined until 2015 [21].

The increase in the number of HIV diagnoses in teen-agers by sexual contact is also remarkable. Teen-agers and young adults represent an increasing group of HIV-infected people worldwide. Approximately, 590,000 young adults from 15 to 24 years-old were HIV-infected worldwide in 2017. A recent study shows that young adults in Spain do not have appropriate knowledge of modes of HIV transmission [22]. Some possible reasons may include loss of fear of AIDS, motivated by the efficacy of cART, recreational drug associated with sexual intercourse or use of mobile applications to search risky sexual contacts [23, 24]. Public awareness campaigns directed to teen-agers are advisable to prevent HIV infection by sexual contact [25, 26].

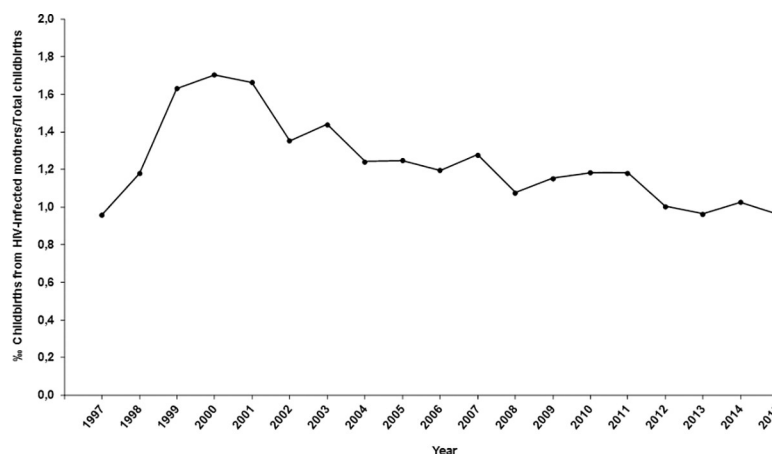
Out of 387 Spanish perinatally HIV-infected children, the origin of 373 mothers was known, 299 were Spanish (80.2%) and 74 were immigrants (19.8%). Immigrant mothers came mainly from sub-Saharan Africa and Latin America. We observed a decrease in the number of perinatal HIV diagnoses throughout the study period, mainly in children born from Spanish mothers. However, the number of children born from immigrant mothers increased from 1997 to 2010 and decreased until 2015. This trend was similar to the one observed in HIV-



**Fig 2. Rate of new perinatal HIV diagnoses in children born in Spain from 1997 to 2015.**

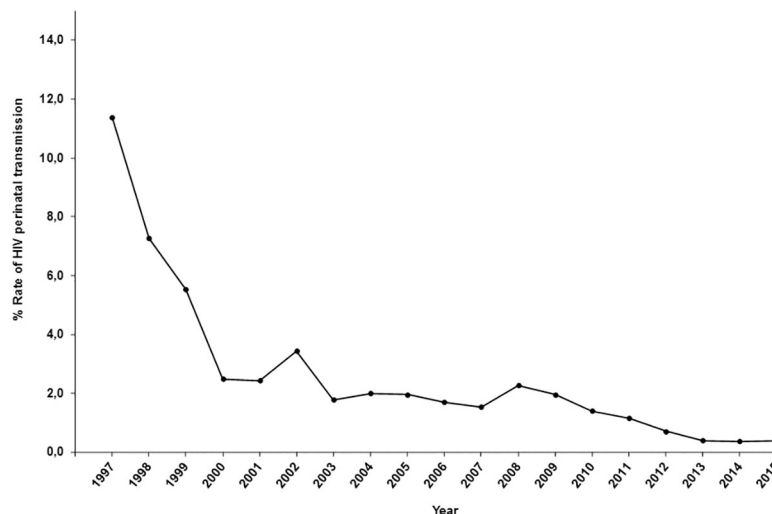
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223536.g002>

infected immigrant children and was probably due to the Spanish financial crisis [21]. We also saw a decrease in the percentage of children with CDC B and C stage and an increase in %CD4 at diagnosis through the calendar periods. These findings were probably due to the administration of HIV testing to all pregnant women, according to the recommendations of the Spanish Health Ministry and Clinical Guidelines. Subsequently, new perinatal HIV infections were prevented, fewer HIV-infected mothers were diagnosed after childbirth and fewer HIV-infected children were diagnosed with bad clinical and immune situation [1–4, 27–28]. Interestingly, we saw a decrease in the number of IDU mothers and HCV-coinfected children. Spain was one of the European countries more affected by the heroin epidemic in the 80's. Therefore, most of HIV and HCV co-infections during the first years of the HIV epidemic took place through intravenous drugs [29]. However, the number of IDU decreased from 1994 (5102 out of 7495 new AIDS cases (68.1%)), to 2015 (84 out of 597 new AIDS cases (14.1%)) [10].



**Fig 3. Proportion of childbirths from HIV-infected mothers in respect to total childbirths.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223536.g003>



**Fig 4. Rate of perinatal HIV transmission from 1997 to 2015.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223536.g004>

We saw a decline in the rates of perinatal HIV diagnoses and perinatal transmission in Spanish children throughout the study period, due to PMTCT measures. However, this decline could be also influenced by the decrease observed in the number of HIV-infected mothers from 2000 to 2015. The number of new perinatal HIV diagnoses in Europe decreased by 47% from 2008 (673) to 2017 (360), representing 1.4% of all new HIV diagnoses in 2008 and 0.8% in 2017 [18]. In this sense, current rates in perinatal HIV transmission in Spain are similar to the ones observed in other European and American countries [30–35].

Furthermore, our results suggest that Spain meets the three World and Health Organization (WHO) impact targets for elimination of perinatal HIV transmission [36]. Our study shows that: 1) the number of diagnoses of Spanish perinatally HIV-infected children decreased through the calendar periods, from P1 (174) to P4 (19), whereas total childbirths ranged between 293,518 in 2011 to 262,828 in 2015; 2) the rate of perinatal HIV transmission was below 2% from 2010 (1.4%) to 2015 (0.4%). Regarding the third impact target, there is no Spanish registry of HIV-infected pregnant women. In consequence, it is not possible to know the real number of pregnant women living with HIV in Spain. However, coverage of HIV screening for pregnant women is universal in Spain. The Spanish Clinical Guides recommend HIV screening for all pregnant women within the first 3 months of pregnancy and in the third trimester if the previous test was negative. Furthermore, PMTCT measures are offered to all HIV-diagnosed pregnant women, and nucleic acid tests to detect HIV RNA or DNA are available for infant testing at birth, at 4–6 weeks and at 4–6 months. Thus, Spain would meet the three impact targets and the validation criteria for elimination of perinatal HIV transmission.

Our study has important limitations: first, SPHU from some provinces could not participate in our study. Second, the study used retrospective data, and some data of children included in our study were not available. However, the CoRISpe collects data from approximately 85% of all HIV-infected children diagnosed in Spain. Furthermore, the rates of perinatal HIV diagnoses and perinatal transmission were adjusted to consider HIV-infected children followed in SPHU not participating in the CoRISpe. Therefore, we believe that the data of SPHU children who do not participate in the CoRISpe and the missing data of the children included in the study, likely did not affect our results. Third, MDBS does not collect data about the clinical and immunological situation of HIV-infected mothers, origin, time of HIV diagnosis and cART received during their pregnancy and at childbirth. Therefore, it is not possible to

know if there are any differences in regard to risk factors for perinatal HIV transmission between Spanish and immigrant mothers. Fourth, MDBS only collects data from public hospitals, and it is possible that some HIV-infected mothers gave birth in private hospitals or even at home. In consequence, the proportion of childbirths from HIV-infected mothers in respect to total childbirths and the rate of perinatal transmission could be different. Fifth, postal codes of patient's place of residence were used to adjust the number of childbirths, and it is possible that some mothers gave birth in hospitals belonging to other provinces. Sixth, there are neither registries nor studies regarding voluntary abortions in HIV-infected women in Spain. Data from MDBS used in our study included only hospitalizations that were coded with a childbirth procedure. An epidemiological surveillance system of HIV-infected pregnant women in Spain could be set up, to clarify these questions.

In conclusion, we think that additional measures are needed to minimize the risk of perinatal HIV transmission in Spain. Universal antenatal screening is important to identify HIV-infected women. Therefore, HIV testing should be offered to all women of childbearing age and women who seek preconception counselling. In addition, routine HIV testing should be also offered to teen-agers and young adult patients in primary health care clinics [37]. Although immigrant pregnant women have universal healthcare in Spain, we think that pregnancy awareness campaigns should be organised among immigrants. Finally, an epidemiological surveillance system of HIV-infected pregnant women in Spain could be set up, to make further studies about trends and risk factors in perinatal HIV transmission.

## Supporting information

**S1 Table. Sociodemographic, clinical, immunological, and virological profile of the HIV-infected children at diagnosis, by origin of the children.**  
(DOCX)

**S2 Table. Demographic, clinical, immunological, and virological profile of Spanish HIV-infected children at diagnosis, by origin of the mothers.**  
(DOCX)

## Acknowledgments

We wish to thank: a) Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare for providing the records of the Minimum Basic Data Set (MBDS); b) All the patients and their families for their participation and every researcher of CoRISpe Cohort Working Group for making available the data.

## CoRISpe Cohort Working Group

### Study coordinators

Maria Luisa Navarro (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Maria Isabel Gonzalez-Tome (Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid).

### Steering committee

Maria Isabel González-Tomé, Pablo Rojo (Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid); Maria José Mellado (Hospital Universitario La Paz, Madrid); José Tomás Ramos (Hospital Clínico San Carlos Madrid); Pere Soler (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona); Claudia Fortuny, Ton Noguera (Hospital Materno-Infantil Sant Joan de Deu); Olaf Neth (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Africa Holguin (Hospital Ramón y Cajal,

Madrid); María Angeles Muñoz-Fernandez, Maria Luisa Navarro (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid).

### Collaborating members

María José Mellado, Luis Escosa, Milagros García Hortelano, Talía Sainz (Hospital Universitario La Paz, Madrid); María Isabel González- Tomé, Pablo Rojo, Daniel Blázquez, Luis Prieto-Tato, Cristina Epalza (Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid); José Tomás Ramos (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); Sara Guillén (Hospital Universitario de Getafe, Madrid); María Luisa Navarro, Jesús Saavedra, Mar Santos, M<sup>a</sup> Angeles Muñoz-Fernández, Begoña Santiago, Santiago Jimenez de Ory, Itziar Carrasco (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Miguel Ángel Roa (Hospital Universitario de Móstoles, Madrid); José Beceiro, María Penín (Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid); Jorge Martínez (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid); Katie Badillo (Hospital de Torrejón, Madrid); Miren Apilanez (Hospital de Donostia, Guipúzcoa); Itziar Pocheville (Hospital de Cruces, Vizcaya); Elisa Garrote (Hospital de Basurto, Vizcaya); Elena Colino (Hospital Insular Materno Infantil, Gran Canaria); Jorge Gómez Sirvent (Hospital Universitario Virgen de la Candelaria, Tenerife); Mónica Garzón, Vicente Román (Hospital General, Lanzarote); Abián Montesdeoca, Mercedes Mateo (Complejo Hospitalario Universitario, Tenerife); Raquel Angulo (Hospital de Poniente de El Ejido, Almería); Olaf Neth, Lola Falcón (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Pedro Terol (Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla); Juan Luis Santos (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); David Moreno (Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga); Francisco Lendínez (Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería); Estrella Peromingo, María Montero (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz); José Uberos (Hospital Clínico San Cecilio, Granada); Digna Espinosa, Rocío Montiel, María del Carmen Gutiérrez Moro (Hospital La Línea de La Concepción, Cádiz); Beatriz Ruiz (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba); Ana Grande (Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina, Badajoz); Francisco José Romero (Complejo Hospitalario, Cáceres); Carlos Pérez (Hospital de Cabueñes, Asturias); María Martínez (Hospital Universitario Central, Asturias); Miguel Lillo, Antonio Javier Cepillo (Complejo Hospitalario Universitario, Albacete); Begoña Losada (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); Mercedes Herranz (Hospital Virgen del Camino, Navarra); Matilde Bustillo, Carmelo Guerrero (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza); Pilar Collado (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); María Jesús Oliván (Hospital San Jorge, Huesca); José Antonio Couceiro (Complejo Hospitalario Universitario, Pontevedra); Leticia Vila (Complejo Hospitalario Universitario, La Coruña); Consuelo Calviño (Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo); Ana Isabel Piqueras, Manuel Oltra (Hospital Universitario La Fe, Valencia); César Gavilán (Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante); Elena Montesinos (Hospital General Universitario, Valencia); Marta Dapena (Hospital General, Castellón); Enrique Jareño (Hospital Clínico Universitario, Valencia); Cristina Álvarez, Beatriz Jiménez (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria); Ana Gloria Andrés (Complejo Hospitalario, León); Víctor Marugán, Carlos Ochoa (Complejo Hospitalario, Zamora); Elena Urbaneja (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); Santiago Alfayate, Ana Isabel Menasalvas (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia); Yolanda Ruiz del Prado (Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro, la Rioja); Pere Soler-Palacín, Maria Antoinette Frick (Hospital Universitari Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona); Antonio Mur, Núria López (Hospital Universitari del Mar, Barcelona); María Méndez (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona); Lluís Mayol (Hospital Universitari Josep Trueta, Girona); Teresa Vallmanya (Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida); Olga Calavia (Hospital



Universitari Joan XXIII, Tarragona); Lourdes García (Consorti Sanitari del Maresme de Mataró, Barcelona), Maria Teresa Coll (Hospital General de Granollers, Barcelona); Valentí Pineda (Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Barcelona); Neus Rius (Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona); Joaquín Dueñas (Hospital Universitari Son Espases, Mallorca); Clàudia Fortuny, Antoni Noguera-Julian (Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat, Barcelona) and Paediatric HIV-BioBank integrated in the Spanish AIDS Research Network and collaborating Centers.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Santiago Jiménez de Ory, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Data curation:** Santiago Jiménez de Ory, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Formal analysis:** Santiago Jiménez de Ory, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Funding acquisition:** Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Investigation:** Santiago Jiménez de Ory, José Tomas Ramos, Claudia Fortuny, María Isabel González-Tomé, Maria José Mellado, David Moreno, César Gavilán, Ana Isabel Menasalvas, Ana Isabel Piqueras, M. Antoinette Frick, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Methodology:** Santiago Jiménez de Ory, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Project administration:** Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Resources:** Santiago Jiménez de Ory, José Tomas Ramos, Claudia Fortuny, María Isabel González-Tomé, Maria José Mellado, David Moreno, César Gavilán, Ana Isabel Menasalvas, Ana Isabel Piqueras, M. Antoinette Frick, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Supervision:** Santiago Jiménez de Ory, Maria José Mellado, David Moreno, Ana Isabel Piqueras, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Validation:** Santiago Jiménez de Ory, José Tomas Ramos, Claudia Fortuny, María Isabel González-Tomé, Maria José Mellado, César Gavilán, Ana Isabel Piqueras, M. Antoinette Frick, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Visualization:** Santiago Jiménez de Ory, José Tomas Ramos, Claudia Fortuny, María Isabel González-Tomé, David Moreno, Ana Isabel Menasalvas, M. Antoinette Frick, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Writing – original draft:** Santiago Jiménez de Ory, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.

**Writing – review & editing:** Santiago Jiménez de Ory, José Tomas Ramos, Claudia Fortuny, María Isabel González-Tomé, Maria José Mellado, David Moreno, César Gavilán, Ana Isabel Menasalvas, Ana Isabel Piqueras, M. Antoinette Frick, Maria Angeles Muñoz-Fernández, Maria Luisa Navarro.



## References

1. World Health Organization (WHO)/HIV/AIDS Programme. Antiretroviral Therapy of HIV infection in Infants and Children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach [WHO web site]. June 30, 2010. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164255/1/9789241599801\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164255/1/9789241599801_eng.pdf?ua=1). Accessed February 15, 2019.
2. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2016 Feb 25; 374(8):761–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505256> PMID: 26933850
3. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*. 2018; 19(1):e1—e42. <https://doi.org/10.1111/hiv.12217> PMID: 25649230
4. Bertie E, Thorne C, Noguera-Julian A, Rojo P, Galli L, de Martino M, et al. The new face of the paediatric HIV epidemic in Western countries: demographic characteristics, morbidity and mortality of the paediatric HIV-infected population. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(5 Suppl 1):S7—13.
5. Guillén S, Prieto L, Jiménez de Ory S, González-Granado I, González-Tomé MI, Mellado MJ, et al. [New diagnosis of HIV infection in children]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Mar; 30(3):131–6. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.007> Epub 2011 Nov 25. Spanish. PMID: 22119095
6. Holgado-Juan M, Holgado-Juan MC, García-Ron MT, Esteban-Fernández FJ, Prieto-Tato LM, Ramos-Amador JT. [Characteristics of a cohort of pregnant women with human immunodeficiency virus infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Mar; 31(3):147–51. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.06.007> Epub 2012 Sep 1. Spanish. PMID: 22943833
7. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Oct; 31(10):1053–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31826fe968> PMID: 22926219
8. Rojano I Luque X, Almeda Ortega J, Sánchez Ruiz E, Fortuny I Guasch C, Bertrán I Sanguès JM, Mur Sierra A, et al. [Trends of HIV mother-to-child transmission in Catalonia, Spain, between 1987 and 2003]. *Med Clin (Barc)*. 2007 Oct 13; 129(13):487–93. Spanish.
9. Soriano-Arandes A, Noguera-Julian A, Fortuny C; NENEXP Cohort Study Group. Impact of immigration on HIV mother-to-child transmission in Western Europe. *HIV Med*. 2017 Aug; 18(7):532–533. <https://doi.org/10.1111/hiv.12482> Epub 2016 Dec 30. PMID: 28035766
10. Epidemiological surveillance of HIV/AIDS in Spain. Update 30 June 2018; Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare website. Available at: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>. Accessed February 15, 2019.
11. de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, Fortuny C, Navarro ML, Soler-Palacín P, et al. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis*. 2013; 13:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-2> PMID: 23282073
12. García-Merino I, de Las Cuevas N, Jiménez JL, García A, Gallego J, Gómez C, et al. Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010; 26(2):241—244. <https://doi.org/10.1089/aid.2009.0122> PMID: 20156108
13. Jiménez de Ory S, González-Tomé MI, Fortuny C, Mellado MJ, Soler-Palacín P, Bustillo M, et al. New diagnoses of human immunodeficiency virus infection in the Spanish pediatric HIV Cohort (CoRISpe) from 2004 to 2013. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(39):e7858.
14. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD. Available at: <https://www.mscbs.gob.es/en/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>. Accessed February 15, 2019.
15. 2010 ICD-9-CM Diagnosis Codes. Available at: <http://www.icd9data.com/>. Accessed February 15, 2019.
16. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(No. RR-12).
17. Spanish Statistical Office (INE). Population figures 2015. [INE web site] Available at: [http://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176951&menu=resultados&idp=1254735572981](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=resultados&idp=1254735572981). Accessed February 15, 2019.
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018–2017 data [ECDC web site]. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2018-2017-data>. Accessed July 15, 2019.
19. Cohen S, van Bilsen WP, Smit C, Fraaij PL, Warris A, Kuijpers TW, et al. Country of birth does not influence long-term clinical, virological, and immunological outcome of HIV-infected children living in the Netherlands: a cohort study comparing children born in the Netherlands with children born in Sub-

- Saharan Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68(2):178–185. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000431> PMID: 25405830
20. Del Amo J, Likatavičius G, Pérez-Cachafeiro S, Hernando V, González C, Jarrín I, et al. The epidemiology of HIV and AIDS reports in migrants in the 27 European Union countries, Norway and Iceland: 1999–2006. *Eur J Public Health*. 2011; 21(5):620–626. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckq150> PMID: 21051469
21. Gemma R, Martínez JM, García AM, Benavides FG, Ronda E. From the boom to the crisis: changes in employment conditions of immigrants in Spain and their effects on mental health. *Eur J Public Health*. 2014; 3:404–409.
22. Velo-Higueras C, Cuéllar-Flores I, Sainz-Costa T, Navarro-Gómez ML, García-Navarro C, Fernández-McPhee C, et al. Young adults and HIV. Awareness and risk behaviour of a group living in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 Mar; 37(3):176–182. [Article in English, Spanish]. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.05.015> PMID: 30017259
23. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016; 316:171–81, 12. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5148> PMID: 27404185
24. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, Cabello A, Téllez MJ, Sanz J, et al. Sexualized drug use (Chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018; 32:112–8. <https://doi.org/10.1089/apc.2017.0263> PMID: 29620925
25. Centers for Disease Control and Prevention. Sexual Risk Behaviors: HIV, STD, & Teen Pregnancy Prevention. 2017.
26. Amy L. Slogrove et al. Living and dying to be counted: What we know about the epidemiology of the global adolescent HIV epidemic. *J Int AIDS Soc*. 2017; 20(Suppl 3):21520. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.4.21520> PMID: 28530036
27. The Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare. Consensus document of Gesida/Secretariat of the National AIDS Plan with respect to antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus. (Ministry of Health, Social Services and Equality web site). 2013. Available at: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia\\_Tar\\_Gesida\\_Ene\\_2019.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf). Accessed February 15, 2019.
28. Recommendations of the Secretaria of the National AIDS Plan (SNAP), the Study Group of Aids SGA), the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SSGO) and the Spanish Association of Pediatrics (SAP) for monitoring infection by HIV in relation to the reproduction, pregnancy and the prevention of vertical transmission. Ministry of Health, Social Services and Equality website. Available at: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocEmbarazoMarzo2013.pdf>. Accessed February 15, 2019.
29. Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, Rhodes T; United Nations Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among IDU in Developing and Transitional Countries. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS*. 2004 Nov 19; 18(17):2295–303. <https://doi.org/10.1097/00002030-200411190-00010> PMID: 15577542
30. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS*. 2008 May 11; 22(8):973–81. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f9b67a> PMID: 18453857
31. Navér L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllenstein K, Lidman K, Gisslén M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982–2003: trends in epidemiology and vertical transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Aug 1; 42(4):484–9. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000224571.30119.3d> PMID: 16810115
32. Taylor AW, Nesheim SR, Zhang X, Song R, FitzHarris LF, Lampe MA, et al. Estimated perinatal HIV infection among infants born in the United States, 2002–2013. *JAMA Pediatr*. 2017 May 1; 171(5):435–442. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.5053> PMID: 28319246
33. Galli L, Puliti D, Chiappini E, Gabiano C, Tovo PA, Pezzotti P, et al. Lower mother-to-child HIV-1 transmission in boys is independent of type of delivery and antiretroviral prophylaxis: the Italian Register for HIV Infection in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Dec 1; 40(4):479–85. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000164247.49098.0e> PMID: 16280705
34. von Linstow ML, Rosenfeldt V, Lebech AM, Storgaard M, Hornstrup T, Katzenstein TL, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Denmark, 1994–2008. *HIV Med*. 2010 Aug; 11(7):448–56. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00811.x> PMID: 20146735

35. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008 Jan 11; 22(2):289–99. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f3d63c> PMID: 18097232
36. World Health Organization (WHO)/Human reproduction programme. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis. [WHO web site]. 2017. Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/congenital-syphilis/WHO-validation-MTCT/en/>. Accessed July 15, 2019.
37. Committee on Pediatric AIDS, Emmanuel PJ, Martinez J. Adolescents and HIV infection: the pediatrician's role in promoting routine testing. *Pediatrics*. 2011 Nov; 128(5):1023–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1761> PMID: 22042816

**10.4 ARTÍCULO 4**

**Sociodemographic, immunovirological, clinical and anthropometric characteristics of HIV-infected immigrant children with first medical visit in Spain between 2004 and 2013 and medical progress during their follow-up**

Santiago Jimenez de Ory<sup>1</sup>, María Isabel González-Tomé<sup>2</sup>, Claudia Fortuny<sup>3</sup>, Pablo Rojo<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Falcón-Neyra<sup>4</sup>, Elena Colino<sup>5</sup>, Sara Guillén<sup>6</sup>, José Tomas Ramos<sup>7</sup>, Maria Angeles Muñoz-Fernández<sup>8\*</sup>, Maria Luisa Navarro<sup>9</sup>, on behalf of the CoRISpe Cohort Working Group<sup>^</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), CoRISpe, Spain.

<sup>2</sup>Servicio de Infecciosas Pediátricas, Hospital Universitario Doce de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues del Llobregat, Spain.

<sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunopatologías, Hospital Infantil Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Seville, Spain.

<sup>5</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Complejo Hospitalario Universitario Insular- Materno Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

<sup>6</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, Spain.

<sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.

<sup>8</sup>Section Immunology, Laboratorio InmunoBiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain. Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Spain. Spanish HIV HGM BioBank.

<sup>9</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón and Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain. Medical School, Universidad Complutense de

Madrid, Madrid, Spain. Translational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP), Madrid, Spain.

\* Corresponding author

E-mail: mmunoz.hgugm@gmail.com (MAMF)

## **Abstract**

HIV-infected children born in low-income countries emigrate to high-income countries. Little is known about their reasons for emigrating and medical progress during their follow-up. In this study, HIV-infected immigrant children who had their first medical visit in Spain from 2004 to 2013 were selected from the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). Sociodemographic, clinical, immunovirological and anthropometric data at first and last medical visit were analyzed, according to timing of HIV diagnosis, origin and reasons for immigration (n=135). An increase of %CD4 was observed during the follow-up. Thirty-four children (25.2%) were lost to follow-up after a short time (median 1.3 years (interquartile range (IQR): 0.3-2.7)). Of them, 11 out of 28 (39.3%) who received antiretroviral treatment had detectable HIV viral load (>50 copies/mililiter) at the last visit. Time from arrival to Spain to HIV diagnosis was long in children who arrived for family reasons (60 days (IQR: 15-240)). Public Health Programmes to achieve an earlier HIV diagnosis and to prevent the loss to follow-up should be set up.

**Keywords:** HIV children, low-income countries, emigration, adoption, medical care.

## **Introduction**

The number of vertical HIV infections has decreased in high income countries (HIC) due to the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) by applying combination antiretroviral therapy (cART) (Bamford et al., 2018; Bellon et al., 2004; Berti et al., 2015; Chadwick et al., 2009; Giraudon, Forde, Maguire, Arnold & Permalloo, 2009; Hawkins et al., 2005; Luzuriaga & Mofenson, 2016; Palladino et al., 2008; Resino et al., 2004; Resino et al., 2006; Sainz et al., 2013; World Health Organization (WHO)/HIV/AIDS Programme, 2010). There a significant number of HIV-infected children who emigrate from their birth countries, where pregnant women and newborns have not global access to PMTCT. Most of these children are HIV

diagnosed once they arrived in HIC, with poor clinical and immunological conditions (Cohen et al., 2015; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Regional Office for Europe, 2017; Frange, Chaix, Veber & Blanche, 2014; Jiménez de Ory et al., 2017). These children have good immunological recovery, similar to native HIV-infected children (Cohen et al., 2015). However, some of the immigrant HIV-infected children were previously diagnosed in their birth countries. In Spain, these patients are not usually registered by HIV epidemiological systems: National Registry of AIDS includes all AIDS cases from the beginning of the HIV epidemic in Spain (1981), and the Information Systems on New HIV diagnoses (SINIVIH) includes the new HIV diagnoses from 2000. Therefore, children who were HIV diagnosed in their birth countries and who do not progress to AIDS are not registered by Spanish HIV epidemiological systems (Jiménez de Ory et al., 2017; Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare, 2017). There are few studies on clinical and immunovirological features of children diagnosed in their birth countries before their arrival in HIC countries, their reasons for emigrating and their follow-up, except of those who were adopted (Corbin et al., 2018; Miller, 2005; Nesheim et al., 2018; Wolf et al., 2016).

Our main objective was to describe the characteristics of HIV-infected immigrant children included in the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe) (de Jose et al., 2013). These children had their first medical visit to Spanish Paediatric HIV Units (SPHU) between 2004 and 2013. Our specific targets were: i) to analyze clinical, immunovirological and anthropometric differences in these children at the first medical visit stratified by their timing of HIV diagnosis and their reasons for immigrating in Spain; ii) to analyze the clinical, immunovirological and anthropometric differences in these children at last visit to SPHU, stratified by their timing of HIV diagnosis, their reasons for immigrating and their conditions at their last visit to SPHU (patients in follow-up vs patients lost to follow-up); iii) to describe epidemiological trends in the arrival of HIV-infected children, stratified by their timing of HIV diagnosis and their reasons for immigrating.

## **Methods**

### ***Cohort of Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe)***

The children were selected from CoRISpe, an open, multicentre, retrospective and prospective cohort who represented >85% of HIV infected children in Spain. CoRISpe collaborates with the Spanish HIV HGM Biobank (García-Merino et al., 2010; García-Merino, Consuegra, Jimenez & Muñoz-Fernandez, 2015). CoRISpe was founded in 2008 in accordance with Spanish law on the protection of personal data and includes HIV-infected children and adolescents between 0 and 18 years old followed by SPHU (de Jose et al., 2013; Jiménez de Ory et al., 2017). The sociodemographic, clinical, immunovirological, and cART data of HIV-infected children and adolescents with follow-up by SPHU were collected retrospectively (since 1995) and prospectively (since 2008). The follow-up of each child ends when: i) She/he dies, ii) She/he is transferred to adult units, iii) She/he changes to a non-CoRISpe hospital, iv) She/he is lost to follow-up.

### ***Ethical considerations***

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethical Committees of each participating hospital of the CoRISpe working group. The written informed consent was obtained from all the parents or tutors of the children who participated in our study.

### ***Children and data selection***

The HIV-infected children included in CoRISpe who were born abroad Spain and had their first visit to SPHU from 1<sup>st</sup> January 2004 to 31<sup>st</sup> December 2013 were enrolled in our study. Children and adolescents who were infected with HIV through sexual contact in Spain were excluded, as well as children whose reasons for immigrating to Spain could not be obtained. The last visit for each child to SPHU was defined up to 31<sup>st</sup> December 2015. Children with follow-up in Spain were considered: i) children who were being followed by SPHU till 31 December 2015, ii) children who switched to another hospital that did not participate in CoRISpe and iii) children who were transferred to the units of adults. Children who moved to another country or had no medical visit within a year after they had started their follow-up by SPHU were



considered as the children lost to follow-up in Spain. The follow-up of children by SPHU was performed annually.

According to their timing of HIV diagnoses, these children were categorized in two groups: i) children and adolescents diagnosed for the first time in Spain (ND) and ii) children and adolescents diagnosed in their birth countries before immigrating to Spain (PD).

According to their reason to immigrate to Spain the children were categorized in three groups: i) international adoption: children who arrived in Spain through international adoption or by non-governmental organizations, ii) family reasons: children who immigrated to Spain to live with members of their biological family, and iii) medical care: children who immigrated to Spain to receive medical care in Spanish hospitals.

Sociodemographic (birth date, country, sex, HIV transmission route), clinical (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) stage) and comorbidity (HCV, HBV, tuberculosis infections) data of children were collected at the first visit. Immunological ( $CD4^+$  T lymphocyte count ( $CD4/mm^3$ ) and percentage (%CD4)), anthropometric (weight and height) and virological (viral load (VL) in copies/mL; VL<50 copies/ml was considered undetectable) data of children were collected at the first and the last visit. Children were considered perinatally HIV-infected in the absence of other risk factors and when their mothers were also HIV-infected. Children that received blood transfusion and were not exposed to other risk factors were considered HIV-infected through blood transfusions. In situations where the mode of HIV infection was not known, the HIV status of children's mothers was considered. Children were classified as unknown HIV transmission when their mothers were not HIV-infected and when the HIV status of their mothers was unknown. Time elapsed from the arrival of ND children to their HIV diagnosis, in days, was collected. To measure the nutritional status of these children, the Waterlow classification (weight for height (W/H) and height for age (H/A)) was used (Waterlow et al., 1977).

### ***Statistical analysis***

Categorical variables were summarized by using counts and proportions and continuous variables employing medians and interquartile ranges (IQR). Kaplan-Meier survival plots were used to present the loss to follow-up, by timing of HIV diagnosis of the children and their reasons for immigrating to Spain. Since data collected were

considered as population-based, no hypothesis testing was conducted. Kaplan-Meier survival plots were performed using Stata Version 11 (STATA Corp, Texas, USA).

## Results

### *1) Differences at the first medical visit*

Two-hundred and seventy six HIV-infected children included in CoRISpe had their first visit to SPHU from 1<sup>st</sup> January 2004 to 31<sup>st</sup> December 2013. Out of those 276, 133 (48.2%) were born in Spain and 143 (51.8%) abroad. Out of these 143 children, 6 ND adolescents who were HIV-infected through sexual contact and 2 PD children whose reasons for coming to Spain could not be obtained, were excluded. Out of the left 135 children, 79 (58.5%) were ND and 56 (41.5%) were PD. Fifty-nine out of 79 (74.7%) ND children came from Sub-Saharan Africa, whereas 23 out of 56 (41.1%) PD children came from Sub-Saharan Africa and 18 out of 56 (32.1%) from Latin America. HIV diagnosis data was collected for 48 out of 56 (85.7%) PD children (median age 2.2 years (IQR 0.7-4.3)). Forty-five out of 56 PD children (80.4%) received cART at the first visit to SPHU. VL data was collected in 44 out of 45 PD children at the first visit, and 24 out of 44 children (54.5%) had undetectable VL. ND children were younger than PD children (median age 5.1 years vs 7.9 years) and had lower %CD4 (median 16.7 vs 28) and CD4/mm<sup>3</sup> (median 543 vs 773). ND children immigrated to Spain mainly for family reasons (52 out of 79 (65.8%)) and for medical care (19 out of 79 (24.1%)), whereas PD children arrived through international adoption (26 out of 56 (46.6%)) and for family reasons (26 out of 56 (46.6%)) [Table 1 near here].

Data of the reason for coming to Spain was collected for 135 children, 79 ND and 56 PD. The proportion of ND was higher in children who immigrated to Spain to receive medical care compared with children who came for family reasons or through international adoption (82.6% vs 66.7% vs 23.5%, respectively). All children who immigrated to Spain to receive medical care were from Sub-Saharan Africa. These children were younger than children who came for family reasons or through international adoption (median age 3.8 years vs 6.8 years vs 4.9 years), had lower %CD4 (median 14 vs 18 vs 29) and CD4/mm<sup>3</sup> (median 352 vs 628 vs 1067), and had CDC C in a higher proportion (47.8% vs 23.4% vs 14.7%). There was a higher percentage of moderate W/H in children who arrived to receive medical care (13.6%)

and a higher percentage of moderate-to-severe H/A in children who arrived through international adoption (23.3%) [Table 2 near here].

According to their origin, children came mainly from Sub-Saharan Africa (82 out of 135 (60.7%)) and Latin America (26 out of 135 (19.3%)). The proportion of PD was higher in children who came from Latin America (69.2%) and Eastern Europe (71.4%) in comparison with the other origin groups. Children from Sub-Saharan Africa, Latin America and Eastern Europe arrived mainly for family reasons (41 out of 82 (50%), 18 out of 26 (69.2%) and 10 out of 14 (71.4%), respectively). All children from Western Europe and North Africa arrived for family reasons, and all children from Asia arrived through international adoption [Table 3 near here].. Six ND and two PD, all but one from Sub-Saharan Africa, suffered from pulmonary tuberculosis at first visit. Four ND from Sub-Saharan Africa had disseminated tuberculosis at first visit. One PD from Eastern Europe was HCV co-infected. Four ND and one PD, all of them from Sub-Saharan Africa, had a concomitant HBV infection.

## ***2) Differences at the last medical visit***

These 135 HIV-children were followed by SPHU for a median of 5.9 years (IQR: 2.3-7.8). One child died. On 31<sup>st</sup> December 2015, 100 out of 135 children (74.1%) were in follow-up in Spain. Eighty-seven children out of 100 (88.7%) were being followed by SPHU. Ten out of 100 (10%) were transferred to Adult Units, and 3 out of 100 (3%) moved to other Spanish hospitals, which did not participate in the CoRISpe. The children in follow-up in Spain were controlled for a median of 7 years (IQR: 4.5-8.6). Thirty-four out of 135 (25.2%) were lost to follow-up in Spain. Twenty eight out of 34 (82.4%) returned to their birth country. Five out of 34 (14.7%) had no medical visit within a year to SPHU and one child moved to another country, which was not the birth country. The children lost to follow-up in Spain were followed for a median of 1.3 years (IQR: 0.3-2.7). Twelve out of 23 (52.2%) children who arrived to receive medical care and 22 out of 78 (28.2%) children who arrived for family reasons, were lost to follow-up in Spain. No internationally adopted children were lost to follow-up [Figure 1(A) y Figure 1(B) near here].

An increase in the median levels of %CD4 from the first to the last visit was observed. The increase of %CD4 was higher in ND than PD children, with and without cART at first visit (12 (IQR: 4-21) vs 4 (IQR: 0-8.1) vs 12 (IQR: 8-14.5) and in children who

arrived for family reasons (10 (IQR: 3-17.5)) and to receive medical care (9.5 (IQR: 2.2-17.2)) in comparison with internationally adopted children (5.4 (IQR: 1-12)). The increase in the median levels of %CD4 was similar in children in follow-up compared to children lost to follow-up (8.2 (IQR: 1.5-17) vs 8 (IQR: 2.8-12)) [Figure 2(A) y Figure 2(B) near here]. The percentage of children who received cART at last visit was similar to children in follow-up and lost to follow-up (91 out of 100 (91%) vs 28 out of 34 (82.4%)). However, the percentage of children lost to follow-up with detectable VL was higher than in children in follow-up (11 out of 28 (39.3%) vs 15 out of 91 (16.5%)). Children lost to follow-up who did not receive cART or received cART and had detectable VL at last visit were controlled less time by SPHU than children lost to follow-up who achieved undetectable VL (median of 0.3 years (IQR: 0.0-0.7) Vs. 1.1 years (IQR: 0.2-2.8) Vs 1.8 years (IQR: 1.3-3). With respect to anthropometrical situation, weight and height data of 118 out of 134 (88.1%) children were collected at last visit, 93 out of 100 (93%) children in follow-up in Spain and 25 out of 34 children (73.5%) lost to follow-up in Spain. Six children with moderate W/H at first visit had normal-overweight W/H at last visit. Of 19 children with severe-moderate H/A at first visit, data of 15 children could be collected at last visit, and 5 children (4 in follow-up and 1 lost to follow-up) had moderate H/A at last visit. No child had severe H/A at last visit.

### ***3) Epidemiological trends in the arrival of HIV-infected immigrant children***

Time elapsed from arrival to Spain until HIV diagnosis was collected in 76 out of 79 ND (96.2%). A longer median time from arrival to diagnosis was observed in children who arrived for family reasons (60 days (IQR: 15-240)) compared to internationally adopted children (20 days (IQR: 18-26)) and to children who arrived to receive medical care (2 days (IQR: 1-7)). The number of HIV-infected immigrant children by year of arrival increased until 2008 and then decreased progressively [Figure 3(A) y Figure 3(B) near here].

## **Discussion**

This is the first study that i) describes the clinical and immunovirological status of HIV-infected children who emigrated to Spain ii) analyzes their follow-up, taking into account the reasons for such immigration, and iii) presents clinical and

sociodemographic characteristics of children and adolescents who arrived in a HIC country and were previously diagnosed in their birth countries, both adopted and non-adopted.

Most of the children enrolled in our study (60.7%) came from Sub-Saharan Africa, as other studies describe (Cohen et al., 2015; ECDC/WHO Regional Office for Europe, 2017; Frange et al., 2014; Jiménez de Ory et al., 2017). However, it is particularly relevant that 50% of Sub-Saharan children came to Spain for family reasons and that all the children who arrived to receive medical care were from Sub-Saharan Africa. Spain is the southernmost country in Europe, being the closest destination to African immigrants. Therefore, children from Sub-Saharan Africa immigrated to Spain due to its geographical position. Moreover, 19.3% children arrived in Spain from Latin America and 69.2% of them for family reasons. They came to Spain with their families for linguistic and cultural reasons (Hierro, 2013).

Children of our study, mainly ND, had low %CD4 and CD4/mm<sup>3</sup>, high levels of VL and CDC C. Twelve of these children, ten ND and two PD, had tuberculosis at first visit in SPHU. Children improved their anthropometric and immunovirological conditions during their follow-up by SPHU, no matter of their timing of HIV diagnosis at first visit or their reasons for immigrating in Spain. These results are similar to other studies' (Cohen et al., 2015; Corbin et al., 2018). Nevertheless, 28.2% of the children who immigrated to Spain for family reasons and 52.2% of the children to receive medical care returned to their birth countries after a short time of follow-up by SPHU (median 1.3 years (IQR: 0.3-2.7)). In our study, children lost to follow-up had good immunological recovery and 82.4% of them received cART at last visit, but 39.3% had detectable VL. These children had low time of follow-up by SPHU (median 0.3 years (IQR: 0.0-0.7) for children who did not receive cART and 1.1 years (IQR: 0.2-2.8) for children who did receive cART and had detectable viral load at last control). Consequently, this loss of virological control could be due to the fact that the children were not enough time of follow-up to receive cART or, in case they receive it, to obtain undetectable VL. It is important that these children maintain a serious immunological and virological control and in case they return to their native countries, they should continue to receive medical attention and treatment. Interestingly enough, internationally adopted children had better virological control, probably due to the fact that they were screened in specialized paediatric units when arrived in Spain. Moreover,

they had a more stable family situation than children who arrive for family reasons or to receive medical care. This fact could explain that none of them were lost to follow-up (Corbin et al., 2018; García Lopez Hortelano & Mellado Peña, 2015; Wolf et al., 2016;).

We have shown that the number of children who immigrated to Spain increased until the year 2008 and subsequently began to decrease that number progressively. This trend was similar in all the categorized groups, irrespective their timing of HIV diagnosis or their reason for immigrating to Spain. In relation to internationally adopted children, this trend was probably influenced by the tightening adoption requirements in the countries where the children were born, and the changes of adoption law in Spain (Hierro, 2013). These data could also be explained by the Spanish economic situation between 2004 and 2013. The unemployment and austerity measures implemented in Spain from 2009, including the budget cuts, and above all, cuts in healthcare expenditure could be the cause (Gotsens et al., 2015; Robert, Martinez, Garcia, Benavides & Ronda, 2014).

Many ND children who immigrated to Spain for family reasons were HIV diagnosed days or months after arriving (median 60 days (IQR: 15-240)). These children were HIV-infected in their birth country. We recommend setting up HIV universal screening of children who immigrate to HIC countries from countries with high prevalence of HIV infection as soon as possible after their arrival (Frange et al., 2014). It would be advisable to do so with other diseases such as tuberculosis (Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, 2006; Mandalakas & Starke, 2004). In this way, these children could be identified at less advanced stages of disease, in order to initiate cART and to achieve a better immunological recovery and undetectable VL (Patel et al., 2008; Violari et al, 2008).

Our study has several limitations. Firstly, the study used retrospective collected data, and some medical data of HIV-infected children at first visit to SPHU could not be obtained. Secondly, there are some hospitals with SPHU that did not participate in CoRISpe study. It is not possible to know if children followed in those hospitals had different sociodemographic characteristics from children included in our study. However, the CoRISpe platform includes >85% of all Spanish children with the inclusion criteria for the study. Therefore, we think that the data of the children, who did not participate in CoRISpe, did not affect our results.

Summing up, the immigration of HIV-infected children to HIC could be related to the economic situation of the country that receives them. The choice of country of destination maybe influenced by geographical, historical and cultural factors. It is of great importance to screen children and adolescents who arrive from countries where HIV is endemic in order to diagnose early the paediatric infection. It is also important that hospitals have healthcare professionals specialized in HIV to take care of those children. Since this is a population at risk, it should be under a strict medical control to assure its connection with the health system in our country or children's countries of birth.

## References

Bamford, A., Turkova, A., Lyall, H., Foster, C., Klein, N., Bastiaans, D., ... Welch, S. B. (2018). Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Medicine*, 19(1), e1-e42.

Bellon Cano, J. M., Sanchez-Ramon, S., Ciria, L., Leon, J. A., Gurbindo, D., Fortuny, C., ... Muñoz-Fernandez, M. A. (2004). The effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain. *Medical Science Monitor*, 10(5), 179-184.

Berti, E., Thorne, C., Noguera-Julian, A., Rojo, P., Galli, L., de Martino, M., Chiappini, E. (2015). The new face of the paediatric HIV epidemic in Western countries: demographic characteristics, morbidity and mortality of the paediatric HIV-infected population. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 34(5, Suppl. 1), S7-S13.

Chadwick, E. G., Pinto, J., Yogev, R., Alvero, C. G., Hughes, M. D., Palumbo, P., ... Capparelli, E. (2009). Early initiation of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 weeks of age: pharmacokinetics and 24-week safety and efficacy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(3), 215-219.

Cohen, S., van Bilsen, W. P., Smit, C., Fraaij, P.L., Warris, A., Kuijpers, T. W., ... Pajkrt, D. (2015). Country of birth does not influence long-term clinical, virologic, and immunological outcome of HIV-infected children living in the Netherlands: a cohort study comparing children born in the Netherlands with children born in Sub-Saharan Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 68(2), 178-185.-Corbin, V.,

Frange, P., Veber, F., Blanche, S., Runel-Belliard, C., Lalande, M., ... Lesens, O. (2018). Clinical, virological and immunological features of HIV-positive children internationally adopted in France from 2005-2015. *PLoS One*. Advanced online publication. doi:10.1371/journal.pone.0203438.

de Jose, M. I., Jimenez de Ory, S., Espiau, M., Fortuny, C., Navarro, M. L., Soler-Palacin, P., Muñoz-Fernandez, M. A. (2013). A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infectious Diseases*. Advanced online publication. doi:10.1186/1471-2334-13-2.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Regional Office for Europe. (2017, November 28). HIV/AIDS surveillance in Europe 2017-2016 data. Retrieved from [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual\\_HIV\\_Report\\_Cover%2BInner.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual_HIV_Report_Cover%2BInner.pdf).

Frange, P., Chaix, M. L., Veber, F., Blanche, S. (2014). Missed Opportunities for HIV Testing in Pregnant Women and Children Living in France. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(2), e60-e62.

Garcia-Merino, I., de Las Cuevas, N., Jimenez, J. L., Garcia, A., Gallego, J., Gomez, C., Garcia, D., Muñoz-Fernandez, M. A. (2010). Pediatric HIV BioBank: a new role of the Spanish HIV BioBank in pediatric HIV research. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 26(2), 241-244.

Garcia-Merino, I. M., Consuegra, I., Jimenez, J. L., Muñoz-Fernandez, M. A. (2015). Specific legislation on biobanks in Spain. *Biopreservation and Biobanking*, 13(3), 207-211.

García Lopez Hortelano, M., Mellado Peña, M. J. (2015). International adoption in Spain: Current situation. *Anales de Pediatría (Barc)*, 82(5), 291-292.

Giraudon, I., Forde, J., Maguire, H., Arnold, J., Permalloo, N. (2009). Antenatal screening and prevalence of infection: surveillance in London, 2000-2007. *Eurosurveillance*, 14(9), 8-12.

Gotsens, M., Malmusi, D., Villarroel, N., Vives-Cases, C., Garcia-Subirats, I., Hernando, C., Borrell, C. (2015). Health inequality between immigrants and natives in



Spain: the loss of the healthy immigrant effect in times of economic crisis. *European Journal of Public Health*, 25(6), 923-929.

Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. (2006). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. [Consensus document on treatment of tuberculosis exposure and latent tuberculosis infection in children]. *Anales de Pediatría (Barc)*, 64(1), 59-65.

Hawkins, D., Blott, M., Clayden, P., de Ruiter, A., Foster, G., Gilling-Smith, C., ... Taylor, G. (2005). Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women and the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV. *HIV Medicine*, 6(Suppl. 2), S107-S148.

Hierro, M. (2013). Latin American migration to Spain: Main reasons and future perspectives. *International Migration*, 54(1), 64-83.

-Jimenez de Ory, S., Gonzalez-Tome, M. I., Fortuny, C., Mellado, M. J., Soler-Palacin, P., Bustillo, M., ... Navarro, M.L. (2017). New diagnoses of human immunodeficiency virus infection in the Spanish Pediatric HIV Cohort (CoRISpe) from 2004 to 2013. *Medicine (Baltimore)*. Advanced online publication. doi:10.1097/MD.00000000000007858.

Luzuriaga, K., & Mofenson, L. M. (2016). Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 374(8), 761-770.

Mandalakas, A. M., & Starke, J. R. (2004). Tuberculosis screening in immigrant children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 23(1), 71-72.

Miller, L. C. (2005). International adoption: infectious diseases issues. *Clinical Infectious Diseases*, 40(2), 286-293.

Nesheim, S. R., Linley, L., Gray, K. M., Zhang, T., Shi, J., Lampe, M. A., FitzHarris, L. F. (2018). Country of birth of children with diagnosed HIV infection in the United States, 2008-2014. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 77(1), 23-30.

Palladino, C., Bellon J. M., Perez-Hoyos, S., Resino, R., Guillen, S., Garcia, D., ... Muñoz-Fernandez, M. A. (2008). Spatial pattern of HIV-1 mother-to-child-transmission in Madrid (Spain) from 1980 till now: demographic and socioeconomic factors. *AIDS*, 22(16), 2199-2205.

Patel, K., Hernan, M. A., Williams, P. L., Seeger, J. D., McIntosh, K., Dyke, R. B., Seage, G. R., 3<sup>rd</sup>. (2008). Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clinical Infectious Diseases*, 46(11), 1751-1760.

Resino, S., Bellon, J. M., Resino, R., Navarro, M. L., Tomas Ramos, J., de Jose M. I., ... Muñoz-Fernandez, M. A. (2004). Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effect on the survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clinical Infectious Diseases*, 38(11), 1605-1612.

Resino, S., Larru, B., Maria Bellon, J., Resino, R., de Jose, M. I., Navarro, M., ... Muñoz-Fernandez, M. A. (2006). Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long term response to nelfinavir in children. *BMC Infectious Diseases*. Advanced online publication. doi:10.1186/1471-2334-6-107.

Robert, G., Martinez, J. M., Garcia, A. M., Benavides, F. G., Ronda, E. (2014). From the boom to the crisis: changes in employment conditions of immigrants in Spain and their effects on mental health. *European Journal of Public Health*, 24(3), 404-409.

Sainz, T., Serrano-Villar, S., Diaz, L., Gonzalez Tome, M. I., Gurbindo, M. D., de Jose, M. I., ... Muñoz-Fernandez, M. A. (2013). The CD4/CD8 Ratio as a Marker T-cell Activation, Senescence and Activation/Exhaustion in Treated HIV-Infected Children and Young Adults. *AIDS*, 27(9), 1513-1516.

Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare. (2018, June 30). Vigilancia Epidemiológica del VIH y el SIDA en España. [Epidemiological surveillance of HIV/AIDS in Spain]. Retrieved from [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH\\_SIDA\\_2018\\_21112018.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf).

Violari, A., Cotton, M. F., Gibb, D. M., Babiker, A. G., Steyn, J., Madhi, S. A., Jean-Philippe, P., McIntyre, J. A. (2008). Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *The New England Journal of Medicine*, 359(21), 2233-2244.

Waterlow, J. C., Buzina, R., Keller, W., Lane, J. M., Nichaman, M. Z., Tanner, J. M. (1977). The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bulletin of the World Health Organization*, 55(4), 489-498.

Wolf, E. R., Beste, S., Barr, E., Wallace, J., McFarland, E.J., Abzug, M.J., ... Melvin, A. (2016). Health Outcomes of International HIV-infected Adoptees in the US. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 35(4), 422-427.

World Health Organization (WHO)/HIV/AIDS Programme. (2010, June 30). Antiretroviral Therapy of HIV infection in Infants and Children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach. Retrieved from

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164255/1/9789241599801\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164255/1/9789241599801_eng.pdf?ua=1).

**Table 1. Demographic, clinical, immunovirological and anthropometric profile of HIV immigrant children at first visit, according to the timing of HIV diagnosis**

	<b>ND</b>	<b>PD</b>
	N= 79	N= 56
<b>Age (years), Median (IQR)</b>	5.1 (2.6-8.4)	7.9 (4.2-10.9)
<b>Sex, N (%)</b>		
Males	43 (54.4)	28 (50)
Females	36 (45.6)	28 (50)
<b>HIV transmission, N (%)</b>		
Perinatal	57 (72.2)	49 (87.5)
Transfusional	9 (11.4)	4 (7.1)
Unknown mother with unknown HIV status	11 (13.9)	2 (3.6)
Unknown mother not HIV-infected	2 (2.5)	1 (1.8)
<b>Origin, N (%)</b>		
Sub-Saharan Africa	59 (74.7)	23 (41.1)
Latin America	8 (10.1)	18 (32.1)
Eastern Europe	4 (5.1)	10 (17.9)
North Africa	3 (3.8)	1 (1.8)
Western Europe	3 (3.8)	2 (3.6)
Asia	2 (2.5)	2 (3.6)
<b>CDC stage, N (%)</b>	N=79	N=55
N-A	34 (43)	26 (47.3)
B	22 (27.8)	18 (32.7)
C	23 (29.1)	11 (20)
<b>%CD4, Median (IQR)</b>	16.7 (8-24)	28 (21-37)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Median (IQR)</b>	543 (197-1084)	773 (525-1226)
<b>Log. Viral Load, Median (IQR)</b>	5.2 (4.6-5.7)	2.1 (1.7-4.2)
<b>Waterlow Classification (W/H), N (%)</b>	N=74	N=49
Normal-Overweight ( $\geq 90$ )	56 (75.7)	46 (93.9)
Mild (80-89)	12 (16.2)	3 (6.1)
Moderate (70-79)	6 (8.1)	0 (0)
Severe ( $<70$ )	0 (0)	0 (0)
<b>Waterlow Classification (H/A), N (%)</b>	N=74	N=49
Normal-Overheight ( $\geq 95$ )	40 (54.1)	21 (42.9)
Mild (90-94)	22 (29.7)	21 (42.9)
Moderate (85-89)	9 (12.1)	6 (12.2)
Severe ( $<85$ )	3 (4.1)	1 (2)
<b>Reason for coming to Spain, N (%)</b>		
Family Reasons	52 (65.8)	26 (46.4)
International Adoption	8 (10.1)	26 (46.4)
Medical Care	19 (24.1)	4 (7.1)

Abbreviations: HIV, Human Immunodeficiency Virus; ND, children and adolescents diagnosed for the first time in Spain; PD, children and adolescents diagnosed in their birth countries before immigrating to Spain; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; %CD4, CD4+ T lymphocyte percentage; CD4/mm<sup>3</sup>, CD4+ T lymphocyte count; W/H, weight for height; H/A, height for age; IQR, interquartile range.

**Table 2. Demographic, clinical, immunovirological and anthropometric profile of HIV immigrant children at first visit, according to their reason for immigrating to Spain**

	<b>Family Reasons</b>	<b>International Adoption</b>	<b>Medical Care</b>
	N=78	N=34	N=23
<b>Age (years), Median (IQR)</b>	6.8 (3.6-10.9)	4.9 (3-9)	3.8 (2.3-7.4)
<b>Timing of HIV diagnosis, N (%)</b>			
ND	52 (66.7)	8 (23.5)	19 (82.6)
PD	26 (33.3)	26 (76.5)	4 (17.4)
<b>Sex, N (%)</b>			
Males	41 (52.6)	15 (44.1)	15 (65.2)
Females	37 (47.4)	19 (55.9)	8 (34.8)
<b>HIV transmission, N (%)</b>			
Perinatal	61 (78.2)	30 (88.2)	15 (65.2)
Transfusional	9 (11.5)	0 (0)	4 (17.4)
Unknown (mother with unknown HIV status)	5 (6.4)	4 (11.8)	4 (17.4)
Unknown (mother not HIV-infected)	3 (3.8)	0 (0)	0 (0)
<b>Origin, N (%)</b>			
Sub-Saharan Africa	41 (52.6)	18 (52.9)	23 (100)
Latin America	18 (23.1)	8 (23.5)	0 (0)
Eastern Europe	10 (12.8)	4 (11.8)	0 (0)
North Africa	4 (5.1)	0 (0)	0 (0)
Western Europe	5 (6.4)	0 (0)	0 (0)
Asia	0 (0)	4 (11.8)	0 (0)
<b>CDC stage, N (%)</b>	N=77	N=34	N=23
N-A	37 (48.1)	19 (55.9)	4 (17.4)
B	22 (28.6)	10 (29.4)	8 (34.8)
C	18 (23.4)	5 (14.7)	11 (47.8)
<b>%CD4, Median (IQR)</b>	18 (10.9-26)	29 (24-35.7)	14 (6.2-24.1)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Median (IQR)</b>	628 (300-1007)	1067 (580-1504)	352 (94-687)
<b>Log. Viral Load, Median (IQR)</b>	4.9 (3.7-5.3)	2.6 (1.7-4.6)	5.4 (4.3-5.9)

<b>Table 2: continue</b>	<b>Family Reasons</b>	<b>International Adoption</b>	<b>Medical Care</b>
	N=78	N=34	N=23
<b>Waterlow Classification (W/H), N (%)</b>	N=71	N=30	N=22
Normal-Overweight ( $\geq 90$ )	60 (84.5)	27 (90)	15 (68.2)
Mild (80-89)	8 (11.3)	3 (10)	4 (18.2)
Moderate (70-79)	3 (4.2)	0 (0)	3 (13.6)
Severe ( $<70$ )	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Waterlow Classification (H/A), N (%)</b>	N=71	N=30	N=22
Normal-Overheight ( $\geq 95$ )	40 (56.3)	11 (36.7)	10 (45.5)
Mild (90-94)	21 (29.6)	12 (40)	10 (45.5)
Moderate (85-89)	8 (11.3)	6 (20)	1 (4.5)
Severe ( $<85$ )	2 (2.8)	1 (3.3)	1 (4.5)

Abbreviations: HIV, Human Immunodeficiency Virus; ND, children and adolescents diagnosed for the first time in Spain; PD, children and adolescents diagnosed in their birth countries before immigrating to Spain; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; %CD4, CD4+ T lymphocyte percentage; CD4/mm3, CD4+ T lymphocyte count; W/H, weight for height; H/A, height for age; IQR, interquartile range

**Table 3. Demographic, clinical, immunovirological and anthropometric profile of HIV immigrant children at first visit, according to origin of the children**

	<b>Subsaharan Africa</b>	<b>Latin America</b>	<b>Eastern Europe</b>	<b>North Africa</b>	<b>Western Europe</b>	<b>Asia</b>
	N=82	N=26	N=14	N=4	N=5	N=4
<b>Age (years), Median (IQR)</b>	5.3 (2.8-8.5)	8.8 (4.3-11.6)	9 (6.1-11.6)	1.9 (1.1-3.6)	2.1 (1.4-2.4)	6.6 (5.4-8.4)
<b>Timing of HIV diagnosis, N (%)</b>						
ND	59 (72)	8 (30.8)	4 (28.6)	3 (75)	3 (60)	2 (50)
PD	23 (28)	18 (69.2)	10 (71.4)	1 (25)	2 (40)	2 (50)
<b>Reasons for coming to Spain, N (%)</b>						
Family Reasons	41 (50)	18 (69.2)	10 (71.4)	4 (100)	5 (100)	0 (0)
International Adoption	18 (22)	8 (30.8)	4 (28.6)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Clinical Assistance	23 (28)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Sex, N (%)</b>						
Males	43 (52.4)	17 (65.4)	5 (35.7)	3 (75)	3 (60)	0 (0)
Females	39 (47.6)	9 (34.6)	9 (64.3)	1 (25)	2 (40)	4 (100)
<b>HIV transmission, N (%)</b>						
Perinatal	63 (76.8)	23 (88.5)	7 (50)	4 (100)	5 (100)	4 (100)
Transfusional	9 (11)	1 (3.8)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unknown (mother with unknown HIV status)	9 (11)	1 (3.8)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unknown (mother not HIV-infected)	1 (1.2)	1 (3.8)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>CDC stage, N (%)</b>	N=81	N=26	N=14	N=4	N=5	N=4
N-A	31 (38.3)	14 (53.8)	7 (50)	3 (75)	4 (80)	1 (25)
B	26 (32.1)	7 (26.9)	6 (42.9)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
C	24 (29.6)	5 (19.2)	1 (7.1)	1 (25)	1 (20)	2 (50)
<b>%CD4, Median (IQR)</b>	18.7 (9-26)	22 (10-36)	28.8 (20-40.1)	15.5 (13.2-23)	23 (22-26)	25.5 (22.9-28.3)
<b>CD4/mm<sup>3</sup>, Median (IQR)</b>	557 (247-1047)	694 (371-1275)	773 (451-1166)	1243 (838-1489)	723 (603-791)	1029 (707-1234)
<b>Log. Viral Load (VL), Median (IQR)</b>	4.9 (4.1-5.4)	2 (1.7-4.8)	2.6 (1.9-5.3)	4.1 (2.8-5.2)	5.3 (4.8-5.9)	3.5 (2.2-4.8)

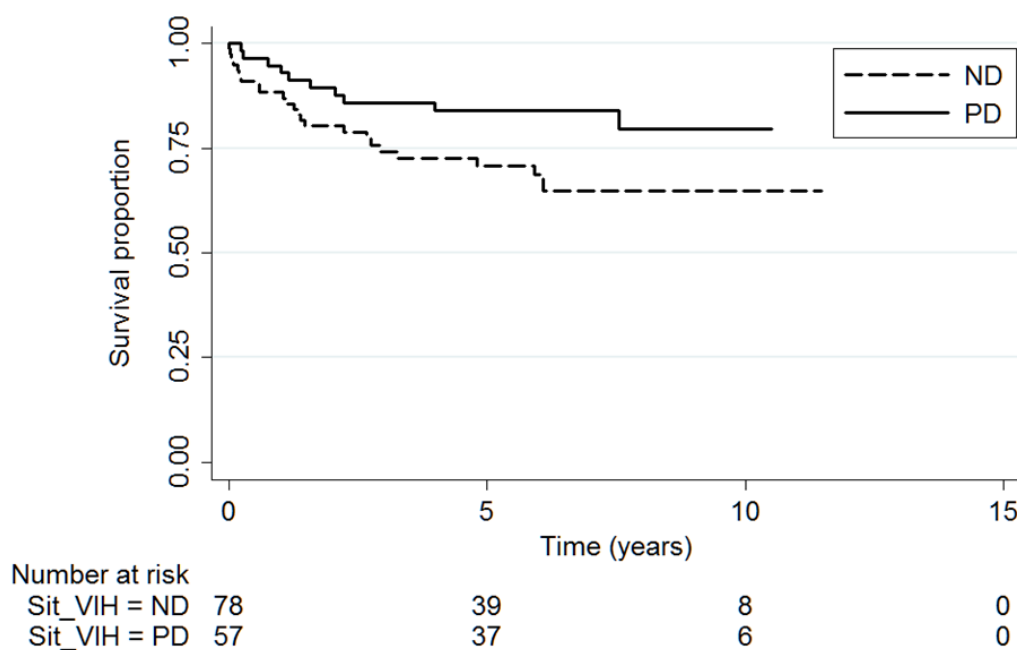
<b>Table 3: continue</b>	<b>Subsaharan Africa</b>	<b>Latin America</b>	<b>Eastern Europe</b>	<b>North Africa</b>	<b>Western Europe</b>	<b>Asia</b>
	N=82	N=26	N=14	N=4	N=5	N=4
<b>Waterlow Classification (W/H), N (%)</b>	N=76	N=23	N=13	N=3	N=4	N=4
Normal-Overweight ( $\geq 90$ )	56 (73.7)	22 (95.7)	13 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (100)
Mild (80-89)	14 (18.4)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moderate (70-79)	6 (7.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe ( $<70$ )	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Waterlow Classification (H/A), N (%)</b>	N=76	N=23	N=13	N=3	N=4	N=4
Normal-Overheight ( $\geq 95$ )	41 (53.9)	11 (47.8)	5 (38.5)	2 (66.7)	1 (25)	1 (25)
Mild (90-94)	25 (32.9)	8 (34.8)	6 (46.2)	0 (0)	3 (74)	1 (25)
Moderate (85-89)	7 (9.2)	3 (13)	2 (15.4)	1 (33.3)	0 (0)	2 (50)
Severe ( $<85$ )	3 (3.9)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: HIV, Human Immunodeficiency Virus; ND, children and adolescents diagnosed for the first time in Spain; PD, children and adolescents diagnosed in their birth countries before immigrating to Spain; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; %CD4, CD4+ T lymphocyte percentage; CD4/mm3, CD4+ T lymphocyte count; W/H, weight for height; H/A, height for age; IQR, interquartile range.



Figure 1. Kaplan-Meier survival plots according to: A) Timing of HIV diagnosis at first visit; B) Reason for immigrating to Spain. Abbreviations: ND, children and adolescents diagnosed for the first time in Spain; PD, children and adolescents diagnosed in their birth countries before immigrating to Spain; Sit\_VIH: Timing of HIV diagnosis at first visit.

A)



B)

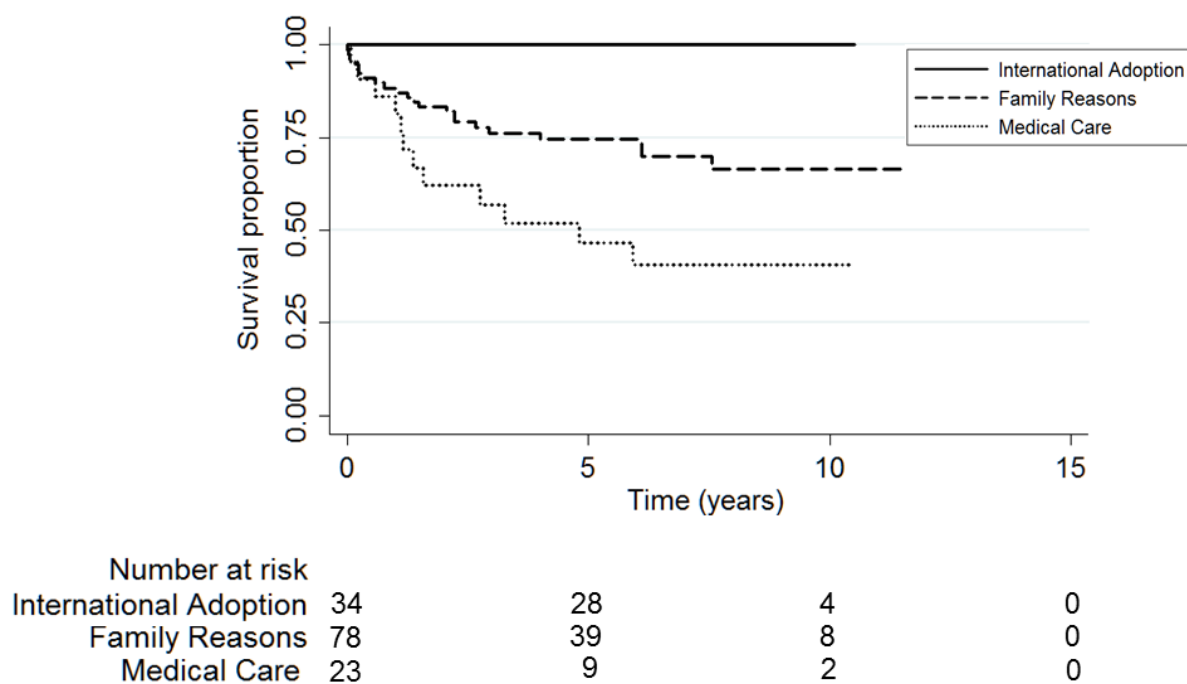


Figure 2. Increase of CD4<sup>+</sup> T percentage stratified by situation of children at last visit, according to: A) Timing of HIV diagnosis at first visit; B) Reason for immigrating to Spain. Abbreviations: ND, children and adolescents diagnosed for the first time in Spain; PD, children and adolescents diagnosed in their birth countries before immigrating to Spain, cART, combination antiretroviral therapy at first visit; %CD4, CD4<sup>+</sup> T lymphocyte percentage.

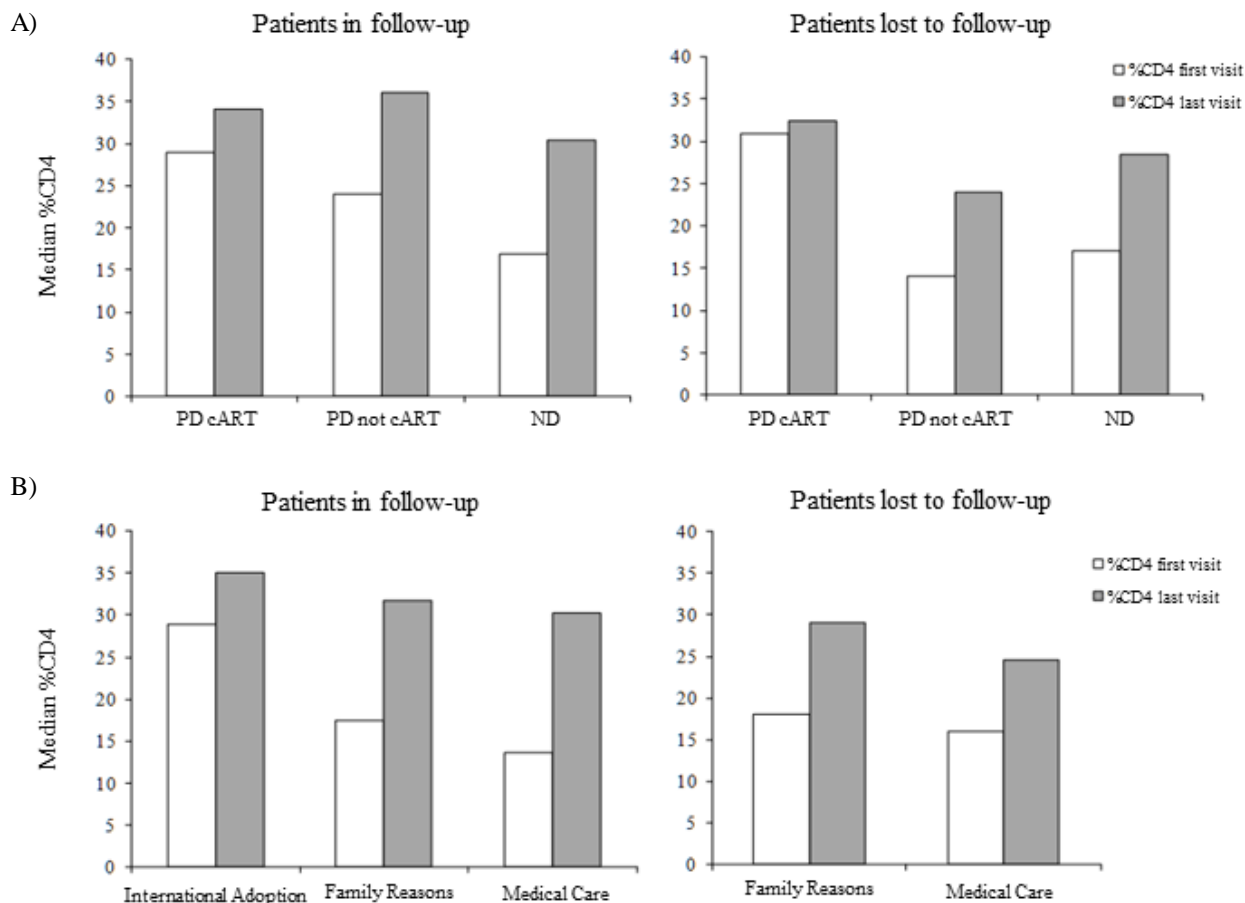
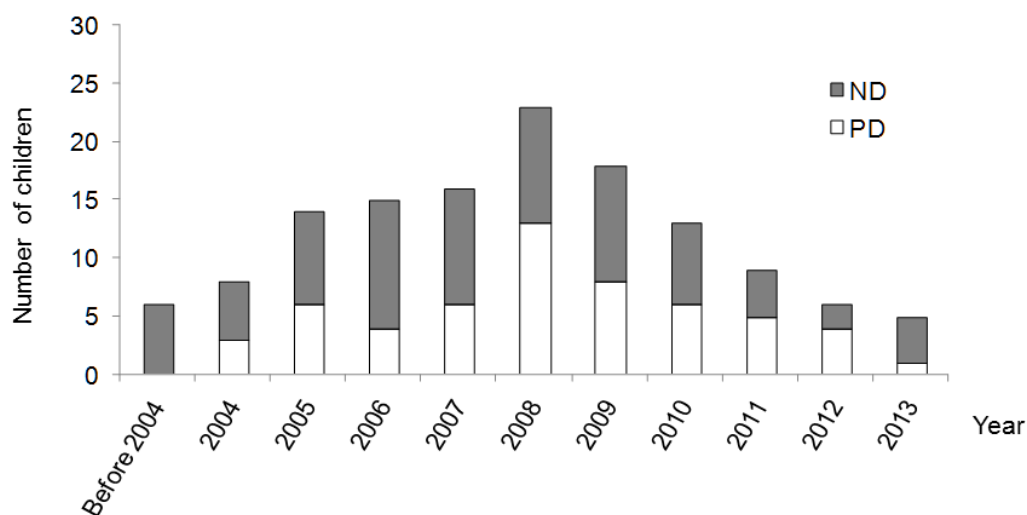


Figure 3. Number of HIV immigrant children by year of arrival according to: A) Timing of HIV diagnosis before immigrating to Spain; B) Reason for immigrating to Spain. Abbreviations: ND, children and adolescents diagnosed for the first time in Spain; PD, children and adolescents diagnosed in their birth countries before immigrating to Spain.

A)



B)

